FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1961 - N° 73

L'adénome chromophobe de l'hypophyse chez l'enfant

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 Avril 1961
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel SCHERRER

Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon

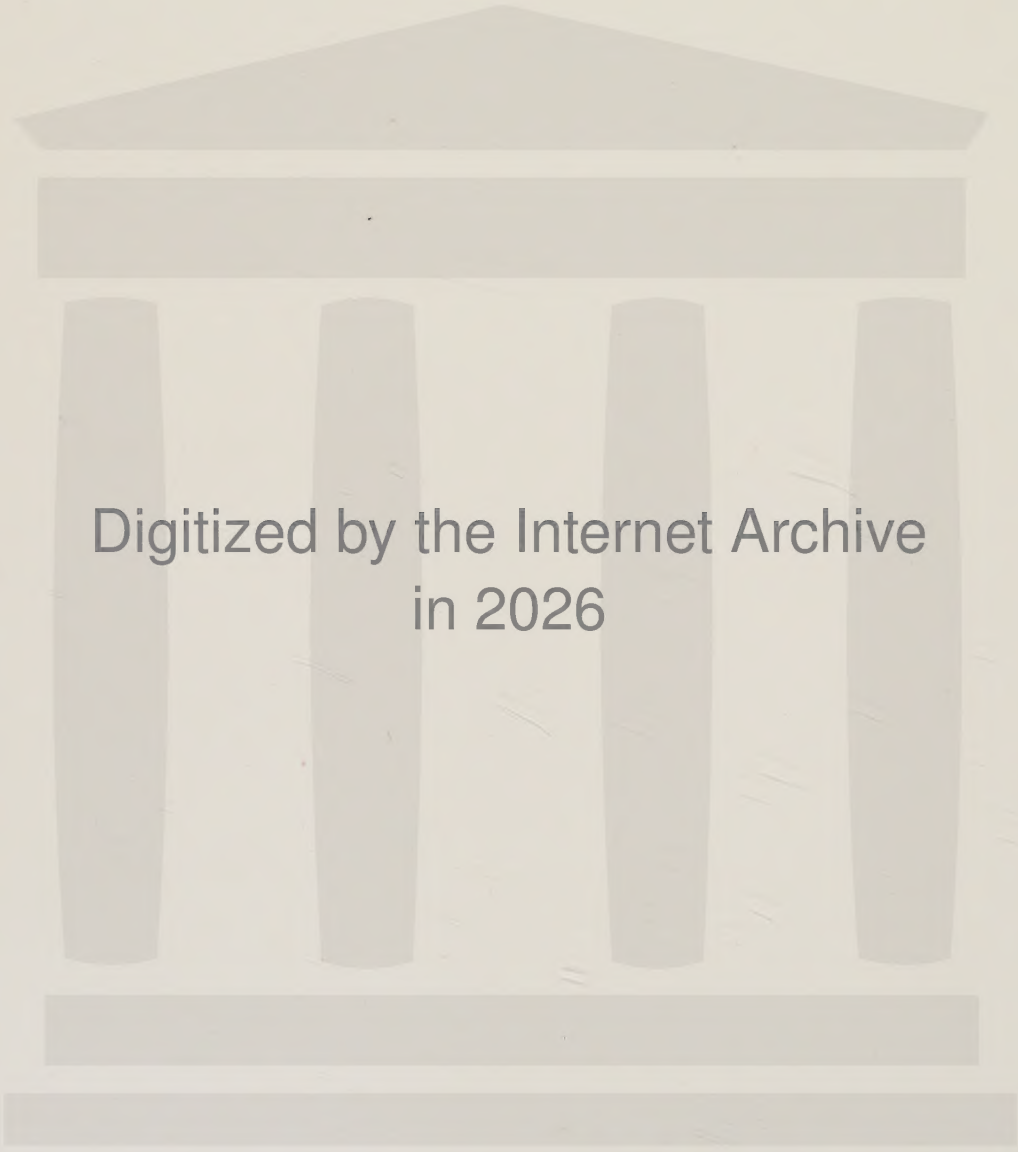
né le 2 Février 1930

à MOREZ (Jura)

EDITIONS DE L'A. G. E. L

20, Rue François-Garcin — LYON

1961


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550005_0024

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

année 1961 - n°

L'ADENOME CHROMOPHOBE DE L'HYPOPHYSE

CHEZ L'ENFANT

T H E S E
présentée

à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 28 avril 1961
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Michel SCHERRER
(Ancien Interne des Hôpitaux de Lyon)
né le 2 février 1930
à MOREZ (Jura)

Editions de l'A.G.E.L.
1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL de la FACULTE

M.J. LEPINE
Doyen Honoraire

M.H. HERMANN
Doyen correspondant de l'Institut

M.M. LEVRAT ; Assesseur

Professeurs Honoraires

M.M. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

Professeurs

HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique Biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale & chirurgie opératoire
CHAMBON	Chimie organique et Toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique & chirurgie infantile
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'audio-phonologi
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie & allergologie

BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL Jean	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
KEHL	Histologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et eco-logie sociale
MONNET	Bactériologie

Professeurs à titre personnel

BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
DORCHE	Technologie pharmaceutique

Professeurs sans chaire

BANSSILLON	Obstétrique
ROMAN	Parasitologie
BERTOYE	Bactériologie
CIER Jean-François	Physiologie
CHATONNET	Physiologie

Maîtres de Conférences Agrégés

CIER André	Pharmacie et pharmacologie
PERROT Louis	Chimie organique et toxicologie
FEROLDI Jacques	Anatomie pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène
GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie

Agrégés en exercice

LECUIRE Jean	chargé d'enseignement	Neuro-chirurgie
MATHIEU Jacques	-	obstétrique
MARION Joseph	-	orthopédie
PONT Maurice	-	Propédeutique médicale
VIGNON Georges	-	Pathologie médicale
REVOL Louis	-	Pathologie médicale
JAUBERT DE BEAUJEU	-	Pathologie chirurgicale
GUILLEMIN Georges	-	Propédeutique chirurgicale
BURTHIAULT René	-	Obstétrique
FRANCOIS René	-	Pédiatrie, puériculture
GUINET Paul	-	Médecine générale
SAUTOT Jean	-	Pathologie chirurgicale
MARION Pierre	-	Chirurgie générale
MICHAUD Pierre	-	Chirurgie générale
GIGNOUX Marcel	-	Oto-Rhino-Laryngologie
FREIDEL Charles	-	Stomatologie
PLAUCHU Marcel	-	Médecine générale
TRAEGER Jules	-	Médecine générale
DEVIC Michel	-	Pathologie médicale
COLIN Marcel	-	Médecine légale
GUYOTAT Jean	-	Neurologie
DUMONT Martial	-	Obstétrique
DURAND Louis	-	Urologie
DE MOURGUES Georges	-	Chirurgie générale
DESPIERRES Charles	-	Médecine générale
FRANCILLON Jacques	-	Chirurgie générale
TOLOT François	-	Médecine du travail
SAUBIER Eugène	-	Chirurgie générale
COLOMB Daniel	-	Dermatologie
SCHOTT Bernard	-	Neurologie, psychiatrie
BONAMOUR Georges	-	Ophtalmologie

Examinateurs de la Thèse

Président : M. BERNHEIM

Jury : MM. JEUNE
MONNET
FRANCOIS

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA GRAND-MERE

Elle entoura de ses soins attentifs mes premières études.

Sa bonté et son dévouement m'ont toujours ému.

L'affection qu'elle me témoigne sans cesse m'est précieuse. Je suis heureux de lui redire toute la mienne.

A MES PARENTS

L'étendue des sacrifices qu'ils ont consentis pour moi n'a d'égal que la générosité avec laquelle ils se les sont imposés.

Qu'ils veuillent trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA BELLE-MERE

A MA SOEUR ET A MES FRERES

A MES BELLES-SOEURS et A MES BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

Jean-Christophe
Dominique
Bruno

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BERNHEIM

Dès l'abord, nous avons été conquis par son accueil plein de bienveillance.

Au cours des deux semestres d'Interrat passés dans son service, nous avons pu apprécier son profond sens clinique, la sûreté de son diagnostic, l'autorité pleine de courtoisie avec laquelle il anime l'équipe qu'il a formée.

Travailler avec lui est source de continuel enrichissement, et un plaisir sans cesse renouvelé.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, de ses conseils éclairés, de l'aide qu'il nous apporte en facilitant nos projets d'avenir.

Nous sommes heureux de lui dire notre reconnaissance et fier de nous compter parmi ses élèves.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur JEUNE

Son prestige scientifique, ses qualités humaines devinées à travers de trop brefs contacts, ont exercé sur nous une très vive attraction.

N'avoir pu accomplir de semestre dans son service reste le grand regret de notre Internat.

Nous le remercions d'avoir accepté de juger cette thèse et l'assurons de notre profond respect.

Monsieur le Professeur MONNET

C'est à son contact qu'au cours de deux semestres, en tant qu'externe, puis interne, nous avons appris à aimer la pédiatrie.

Nous apprécions à leur prix son esprit hautement scientifique, son charme souriant et calme, le ton enjoué et détendu qu'il sait donner à un enseignement extrêmement riche et précis.

Il nous a appris la rigueur du raisonnement, la valeur du mot juste, et les bases solides qui forment le fond de la connaissance du pédiatre.

Nous savons ce que nous lui devons et sommes heureux de lui redire toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé FRANCOIS

Nous lui devons le sujet de cette thèse qui nous a beaucoup appris.

Nous admirons son intelligence toujours en éveil, sa curiosité passionnée pour les problèmes les plus profonds de la biologie, son enthousiasme pour tout ce qui a trait à l'enfant, la ferveur avec laquelle il sait faire profiter de son savoir ceux qui l'entourent.

Nous n'oublierons pas avec quelle délicatesse il a su comprendre nos difficultés et nous apporter son aide.

Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude et de notre très sincère attachement.

A Monsieur le Docteur LARBRE

dont nous avons si souvent admiré la clarté d'esprit, l'étendue du savoir, et l'extrême gentillesse.

A NOS CONFERENCIERS d'EXTERNAT et d'INTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET
Monsieur le Docteur DESCOTES
Messieurs les Docteurs LEJEUNE et VIARD
Messieurs les Docteurs NORMAND, GILLY
POUYET, DESBROSSES.

A NOS CONFERENCIERS DE MEDICAT

Monsieur le Professeur Agrégé SCHOTT

Monsieur le Docteur PERRIN

A MES AMIS DES SERVICES DE PEDIATRIE

A TOUS MES CAMARADES de l'INTERNAT et de l'EXTERNAT

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

Monsieur le Professeur SANTY

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur DARGENT

Monsieur le Professeur Agrégé BROCHIER

Monsieur le Professeur MONNET

Monsieur le Professeur GONIN

INTERNAT

Monsieur le Professeur Agrégé BRETTE

Monsieur le Docteur GARDERE

Monsieur le Professeur DELORE (in memoriam)

Monsieur le Professeur Agrégé THIVOLET

Monsieur le Docteur CHASSAGNON

Monsieur le Professeur MONNET

Monsieur le Docteur NAUSSAC

Monsieur le Professeur BERNHEIM
Monsieur le Docteur LARBRE
} 2 semestres

INTRODUCTION

MATERIEL D'ETUDE

Le sujet de cette étude nous a été confié par Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS, à l'occasion de l'observation au cours d'un semestre d'Internat à la Clinique Médicale Infantile (Professeur M. BERNHEIM), d'un enfant de 9 ans, entré auparavant dans le service pour Diabète insipide et Nanisme. Le bilan très complet qui fut alors effectué permit de mettre en évidence un hypopituitarisme global qui, associé à une séméiologie radiologique hautement évocatrice, et malgré l'absence de signes ophtalmologiques, fit porter le diagnostic d'adénome chromophobe (A.C.) de l'hypophyse, diagnostic qui n'eut pas l'occasion d'être vérifié histologiquement.

Nous fûmes d'emblée conquis par notre sujet : la précision de la maladie, son caractère apparemment schématique, la séduction enfin des techniques modernes d'investigation endocrinologique, firent naître en nous un intérêt très vif qui ne fit guère que se renforcer par la suite.

Présenter une thèse à propos d'un cas, surtout non vérifié, peut sembler quelque peu présomptueux. En fait, la nature tumorale de l'affection ne faisant guère de doute, l'étude de l'évolution, observée

maintenant depuis 2 ans 1/2, apporte la quasi-certitude qu'il s'agit bien d'un adénome et non d'un craniopharyngiome auquel l'âge de l'enfant faisait d'abord penser. De plus, l'étude ultérieure des protocoles d'examens histologiques d'adénomes hypophysaires nous apporta la révélation que la belle certitude, habituellement demandée par le clinicien à l'histologiste, est bien souvent remplacée, en matière de tumeur hypophysaire, par une "présomption de diagnostic" non indemne de possibilités d'erreurs. Nous n'en voulons pour preuve que l'étude de deux observations : l'une, publiée en 1955 par GURDJIAN comme un adénome chromophobe chez un enfant de 10 ans, et qui se révéla ultérieurement être en réalité un craniopharyngiome, ainsi que l'auteur eut l'amabilité de nous le faire savoir ; et à l'inverse, une autre (obs. 14), publiée en 1939 par POUCHET comme une craniopharyngiome, et reprise en 1947 par COURJON, après étude de l'évolution et révision des coupes histologiques comme un A.C.

L'examen histologique ne doit donc être considéré que comme un des éléments di diagnostic, et non comme une preuve irréfutable. Nous n'avons pas l'impression, dans le cas qui nous intéresse, qu'il puisse nous apporter autre chose qu'une satisfaction de l'esprit.

Quant au caractère isolé de l'observation, autre obstacle à la réalisation de cette thèse, justifiée cependant par l'extrême rareté de l'affection, nous essayâmes d'y remédier en dépouillant le maximum de publications ayant trait, tant à l'A.C. en général qu'aux tumeurs cérébrales de l'enfant. Certaines observations privilégiées étaient complètes d'emblée ; il s'agissait le plus souvent d'observations isolées (obs. 2, 7, 8, 16, 17). La thèse de COURJON nous fournit deux autres observations lyonnaises (obs. 14 et 15). Les autres n'étaient que relatées à l'intérieur d'études générales. Nous nous efforçâmes donc d'obtenir à leur sujet quelques renseignements de la part de leurs auteurs, ce qui nous permit, directement ou par recoupement, d'obtenir 12 autres observations, soit déjà citées dans la littérature (obs. 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 19, 20), soit strictement inédites (obs. 4, 13, 18).

Nous tenons à ce propos à remercier très vivement les auteurs qui nous ont le plus aidé :

- Monsieur le Docteur G. GUIOT (Suresnes)
- Monsieur le Professeur H.P. KLOTZ (Paris)
- Monsieur le Docteur M.R. KLEIN (Paris)
- Monsieur le Docteur E.F. MOGENSEN (Aarhus)
- Madame le Docteur O. SCHWEISGUTH (Villejuif)

- Monsieur le Docteur H. TROUPP (Helsinki)

- Monsieur le Docteur ROSENDAL (Copenhague)

En ajoutant à ces 20 observations notre observation personnelle (obs. 1), nous avons ainsi recueilli un total de 21 observations à propos desquelles nous tenons à faire trois remarques générales :

1- Ces 21 observations ne prétendent pas représenter la totalité des A.C. observés chez l'enfant.

Si en effet nous avons ainsi pu obtenir des précisions relatives à l'absence d'A.C. à l'intérieur d'importantes statistiques (INGRAHAM et MATSON : 313 tumeurs intra-craniennes chez l'enfant ; DECKER et LAUTER : 66 A.C. ; BAKAY-OLIVECRONA : 180 A.C. ; TONNIS : 365 tumeurs cérébrales chez l'enfant), nous regrettons de n'avoir pu obtenir aucun renseignement sur d'autres études importantes :

- les unes comportant sûrement des A.C. rentrant dans le cadre de notre étude : - CUSHING-HENDERSON: 2 cas ; - CRAIG, KEITH et KERNOHAN 1 cas ; - ZULCH : 1 cas ; NURNENBERGER et KOREY : 4 cas. Soit au total 8 observations certaines.

- les autres rapportant certes des adénomes chez des sujets jeunes, mais aucune précision quant à l'âge réel ou au type de l'adénome : - YOUGUSHBAND et HORRAX : 16 A.C. en dessous de 20 ans ; - DAVIDOFF et FEIRING : 3 adénomes en dessous de 20 ans ; - CRAIG, KEITH et KERNOHAN : 10 adénomes entre 6 et 14 ans ; - RAND : 100 adénomes échelonnés de 10 à 80 ans, dont 75 A.C. ; - TROEN : 153 tumeurs hypophysaires de 4 à 69 ans.

Ceci sans compter évidemment les autres publications qui auraient pu échapper à notre investigation.

2- Quel critère d'âge devait guider notre étude ?

S'il est valable d'admettre que le domaine de la pathologie infantile s'étend de la naissance à 16 ans, fallait-il entendre par A.C. de l'enfant seuls ceux diagnostiqués à l'intérieur de cette période, ou y adjoindre ceux qui, ayant donné des symptômes avant l'âge de 16 ans, auraient donc pu théoriquement être diagnostiqués à ce moment ? Le problème se pose ici avec d'autant plus d'acuité qu'un des principaux caractères de l'A.C. est précisément sa lenteur d'évolution.

Il nous a semblé logique d'adopter ce second critère dont nous reconnaissons d'ailleurs volontiers les insuffisances : s'il nous

a permis, dans le choix de nos observations, de ne pas pécher par excès puisqu'en aucun cas l'âge de début ne fut postérieur à 14 ans, sa stricte application nous aurait conduit à y inclure les très nombreux A.C. de l'adulte, mono ou pauci-symptomatiques, dont par l'interrogatoire il est possible de faire remonter le début clinique à l'adolescence. Le type en est représenté par l'aménorrhée primaire. Le simple bon sens nous en empêchait, mais nous nous devons dès maintenant d'insister sur le fait.

L'observation de LETH PERDERSEN méritait plus ample réflexion : elle rapporte le cas d'un myxoedème apparu dès l'âge de 3 ans et qui évolua banalement pendant 50 ans. L'apparition de signes oculaires fit découvrir un A.C. L'observation de JUSTIN-BESANCON en est à rapprocher : il s'agit d'une naine myxoedémateuse de 22 ans, apparemment congénitale, jamais traitée, qui mourut peu après son entrée à l'hôpital et chez qui l'autopsie permit de découvrir, outre une agénésie thyroïdienne, un volumineux A.C. Le fait que les auteurs de cette observation concluent au caractère secondaire de l'adénome par rapport au myxoedème, et donc sans doute à son apparition tardive, nous la fit rejeter. Le même raisonnement peut être tenu pour l'observation de PERDERSEN.

3- Quels critères adopter pour la définition du caractère chromophobe de l'adénome ?

Nous verrons plus loin les difficultés inhérentes à la définition du caractère chromophobe de la cellule hypophysaire prise isolément. Nous retrouverons les mêmes difficultés en essayant de définir la signification nosologique de l'A.C. avec le problème des A.C. accompagnés d'une séméiologie d'hyperfonctionnement pituitaire. Le problème ne s'est guère posé dans nos observations, étant bien entendu que nous avons éliminé par principe les adénomes mixtes, à la fois par leur type histologique associant cellules chromophobes et cellules éosinophiles, et leur séméiologie endocrinienne d'acro-gigantisme.

4 - Ces 21 observations représentent un terrain d'étude extrêmement peu homogène.

Ce fait tient à trois raisons :

- l'étalement des observations dans le temps. Les dates auxquelles ces enfants furent hospitalisés s'étalent largement au cours de ces 20 dernières années, et il n'est pas besoin de rappeler les profondes modifications qui se sont produites depuis 20 ans dans le domaine des investigations endocrinologiques en particulier.

- la variété des disciplines auxquelles appartiennent les auteurs des observations publiées. Un neurochirurgien ne voit pas l'A.C. de la même façon qu'un ophtalmologiste, un endocrinologue ou un pédiatre.

- La diversité des lieux d'origine enfin, l'éloignement rendant pratiquement impossible l'obtention d'une observation quelque peu détaillée.

Certaines (et trop rares) observations sont à peu près complètes. La plupart ne sont que fragmentaires ou résumées à l'excès. Nous nous en excusons. Plus que le petit nombre des observations, c'est ce fait surtout qui nous a obligés à faire de larges emprunts à la pathologie de l'adulte, dont certains chapitres sont à peu près exclusivement redevables.

PREMIERE PARTIE

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS GENERALES CONCERNANT L'HYPOPHYSE

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

L'hypophyse est embryologiquement le résultat de la coalescence de deux formations d'origine différente, l'une supérieure nerveuse, l'autre inférieure ectodermique.

1- L'ébauche ectodermique se développe chez l'embryon de 6mm à partir de la portion céphalique de l'intestin primitif sous forme d'un bourgeon creux qui, se développant en direction du cerveau, s'enfonce dans le mésoderme de la base du crâne. Ce bourgeon se renfle en son extrémité, formant une poche, la poche de RATHKE qui communique avec le Stomodéum par le canal pharyngo-hypophysaire. Ultérieurement, tandis que le fond de la poche de Rathke prend contact avec le plancher du cerveau intermédiaire, le canal pharyngo-hypophysaire s'atrophie, et la différenciation osseuse du mésenchyme aboutit à isoler complètement cette poche du Stomodéum pour n'en faire plus qu'un organe intracranien.

2- L'ébauche nerveuse se développe chez l'embryon de 9 mm à partir du plancher du cerveau intermédiaire au contact de la poche de Rathke sous forme d'un diverticule qui vient s'enfoncer dans cette poche.

3- Ultérieurement, la prolifération de la paroi antérieure de la poche de Rathke aboutit, d'une part à l'oblitération de la cavité, d'autre part à la constitution du lobe antérieur, ou lobe épithélial ou pars buccalis. L'ébauche nerveuse s'hypertrophie également pour former le lobe pos-

térieur ou lobe nerveux ou pars neuralis, mais reste relié au plancher du 3e ventricule par la tige pituitaire. Entre les deux lobes, la persistance d'une zone intermédiaire continuera à trahir la dualité d'origine des deux lobes.

Mais la régression du canal pharyngé peut être incomplète, laissant persister quelques amas épithéliaux résiduels dont les plus importants sont :

. le groupe épithélial supérieur, à la base de la tige.

. le groupe épithélial inférieur, à la partie inférieure de la tige.

. le groupe para-hypophysaire.

. le groupe intra-sphénoïdal.

. l'hypophyse accessoire pharyngée, presque au contact du plafond buccal.

4- Histologiquement, le lobe antérieur n'est d'abord formé que de cellules indifférenciées qui se transforment toutes en cellules chromophobes principales. Les cellules éosinophiles apparaissent au 5e mois de la vie intra-utérine, et les cellules basophiles peu avant la naissance.

NOTIONS ANATOMIQUES

Particulièrement importants à considérer en matière de tumeur hypophysaire sont :

L'ASPECT MACROSCOPIQUE DE L'HYPOPHYSE NORMALE :

De la taille et de la forme générale d'une noisette, elle peut être dissociée en deux parties :

- le lobe antérieur, qui représente 72 % du poids total de la glande en forme de haricot à hile postérieur, de coloration rougeâtre et de consistance ferme à la coupe.
- le lobe postérieur, beaucoup plus petit (12 % de la glande) arrondi, qui vient s'enchâsser dans la concavité du lobe antérieur. Sa consistance molle et sa coloration grisâtre le font ressembler à du tissu nerveux.

SES RAPPORTS DIRECTS AVEC LES PAROIS DE SA LOGE :

Appendue à l'hypothalamus par la tige pituitaire, l'hypophyse reste relativement libre à l'intérieur de sa loge dont elle n'occupe que 50 à 70 % du volume total, l'espace restant étant comblé par du tissu cellulaire lâche.

Cette notion explique certainement en partie la latence totale des adénomes inactifs de petit volume.

LA CONSTITUTION DES PAROIS DE CETTE LOGE :

Si les parois antérieure, inférieure et postérieure sont osseuses, et les parois latérale et supérieure fibreuses, il apparaît en fait que les parois latérales se révèlent bien aussi résistantes que les parois osseuses, et de plus non modelables. Le point faible est donc représenté essentiellement par la paroi supérieure, d'ailleurs percée d'un orifice par où passe la tige pituitaire.

Une paroi supérieure très résistante s'opposera longtemps à l'extension supérieure de l'adénome qui, se développant au maximum à l'intérieur de la selle, sera responsable d'une riche séméiologie endocrinienne par écrasement du parenchyme glandulaire sain.

Une paroi supérieure mince et lâche permettra au contraire l'extension rapide de l'adénome vers le haut. D'où sa traduction avant tout ophtalmologique.

LES RAPPORTS DE LA LOGE HYPOPHYSAIRE :

Deux surtout sont importants :

1- LES RAPPORTS INFERIEURS, à cause de la voie d'abord possible par le sinus sphénoïdal qui, dans le type moyen, répond à la moitié antérieure de la face inférieure de la selle, dans le type petit ne répond qu'à la face antérieure de la loge, dans le type grand ou géant forme une vaste cavité creusant tout le corps du sphénoïde.

2- LES RAPPORTS SUPERIEURS, CHIASMATIQUES, à cause de la fréquence et de l'importance de l'atteinte visuelle au cours de l'adénome :

1) Habituellement en effet, le chiasma optique est situé au-dessus de la portion postérieure de la selle : l'hypophyse répond par l'intermédiaire de la tente aux tiers antérieur et moyen de la face inférieure du chiasma.

Un bref rappel de la systématisation des fibres optiques au niveau du chiasma est indispensable à la compréhension de la séméiologie oculaire habituellement rencontrée :

a- Les fibres temporales, qui transmettent les images reçues dans les champs nasaux, ne croisent pas dans le chiasma et restent très externes.
D'où la rareté de leur atteinte dans les syndromes chiasmatiques d'origine hypophysaire où l'atteinte initiale est médiane.

b- Les fibres nasales par contre, qui reçoivent les stimuli en provenance des champs temporaux, croisent dans le chiasma, occupant sa partie médiane.
D'où leur atteinte habituelle sous forme d'une hémianopsie bitemporale.

Parmi ces fibres nasales, il nous faut encore distinguer :

. les fibres périphériques qui, croisant dans la portion antérieure du chiasma, seront atteintes bien avant les fibres maculaires qui croisent dans la portion postérieure.
D'où la précession habituelle de l'atteinte périphérique du champ visuel sur l'atteinte centrale.

. les fibres en provenance des quadrants inférieurs (champs supérieurs) qui, croisant dans la portion basse du chiasma, seront atteintes bien avant les fibres en provenance des quadrants supérieurs (champs inférieurs) qui croisent dans la portion haute.
D'où le début habituel des troubles du C.V. par une hémianopsie en quadrant.

2) Les variations de position du chiasma par rapport à la selle rendent compte souvent de séméiologies oculaires inhabituelles.
Selon NURNBERGER et KOREY en effet :

a- dans la forme habituelle (79 %), le chiasma est situé à cheval sur le diaphragme sellaire et le dorsum sellae.

b- Le chiasma post-fixé (14 %) répond à une situation au-dessus et en arrière du dorsum sellae.
L'atteinte initiale des bords internes des nerfs optiques et de la face antérieure du chiasma n'entraîne pas d'anomalies séméiologiques particulières, sauf parfois une cécité unilatérale par atteinte isolée d'un nerf optique.

c- Les chiasmas pré-fixés répondent à deux positions particulières :

. chiasma localisé franchement et uniquement sur le diaphragme sellaire (12 %).
. chiasma situé en partie dans la gouttière optique et en partie sur la portion antérieure de la tente (5 %).

L'atteinte chiasmatique, surtout postérieure dans de tels cas rendra compte d'une atteinte initiale maculaire, ou même d'une hémianopsie latérale homonyme par atteinte d'une bandelette optique.

3- LES AUTRES RAPPORTS sus-chiasmatiques avec les formations grises médianes ; latéraux avec le sinus caverneux, la carotide interne et les nerfs du sinus caverneux ; antérieurs et postérieurs avec les parois osseuses de la loge, ne seront envisagés qu'avec l'étude de l'évolution anatomo-clinique de l'adénome chromophobe.

LA VASCULARISATION, anatomique et fonctionnelle de la glande, et son INNERVATION seront envisagés au cours de l'étude physiologique et histo-physiologique de l'hypophyse.

DONNEES HISTOLOGIQUES et HISTOPHYSIOLOGIQUES

Bien qu'entourés d'une capsule commune, les deux lobes hypophysaires présentent des différences foncières de structure histologiques, témoins de leur dualité embryologique : le lobe antérieur possède en effet une structure manifestement endocrinienne tandis que le lobe postérieur se présente surtout comme un tissu nerveux.

L'étude histologique du lobe antérieur, à partir duquel se développent toujours les adénomes, nous intéressera à de multiples points de vue :

- étude cytologique pure, préalable indispensable à l'étude anatomique des adénomes qui reproduisent plus ou moins fidèlement les éléments cellulaires normaux.
- étude histophysiologique axée d'une part sur les différentes théories relatives à l'histogénèse des cellules hupophysaires, d'autre part sur les passionnants et très actuels problèmes de la spécificité sécrétoire des cellules hypophysaires, ce qui nous permettra ultérieurement de poser le problème de la signification nosologique de l'adénome chromophobe.

L'étude du lobe postérieur sera envisagée surtout sous son angle histo-physiologique : la connaissance de ses fonctions endocrinien-

nes propres et surtout de ses relations avec l'anté-hypophyse est en effet indispensable à une meilleure compréhension des syndromes diencéphalo-hypophysaires.

Nous ne ferons pratiquement que mentionner la pars tuberalis, rattachable au lobe antérieur, et le lobe intermédiaire, réduit chez l'homme à une simple zone de transition.

HISTOLOGIE DU LOBE ANTERIEUR

STRUCTURE GENERALE

De structure générale simple et typiquement endocrinienne, l'anté-hypophyse se présente en effet comme constituée de tavées épithéliales, entourées de fibres grillagées et orientées autour de capillaires sanguins sinusoïdes. Les travées cellulaires, formées d'une ou plusieurs rangées d'éléments cellulaires variés, peuvent s'anastomoser entre elles ou au contraire se grouper en amas cellulaires plus ou moins compacts.

LES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

La description des éléments cellulaires composant les travées épithéliales est par contre loin d'être aussi simple. Les difficultés tiennent à la fois à la variété des cellules rencontrées et à la multiplicité des techniques de coloration histologique proposées, chacune apportant certes sa pierre à la connaissance de la cytologie hypophysaire, mais compliquant également le problème par la description de types cytologiques nouveaux, recoupant plus ou moins les données précédemment admises.

1- Les colorations classiques en effet (MALLORY : fuchsine acide-bleu aniline ; MANN : bleu de méthyle-éosine ; COLLIN : fuchsine vert lumière ; hématéine- éosine, permettent en effet facilement de distinguer

trois grandes catégories de cellules :

- cellules alpha, éosinophiles ou acidophiles qui se présentent comme d'assez grands éléments cellulaires, à noyau petit, et dont le cytoplasme est rempli de granulations intensément colorables par les colorants acides, les granulations alpha.

- cellules bêta ou basophiles, qui sont des cellules de taille encore supérieure, dont le noyau est excentrique, et le cytoplasme rempli de granulations prenant les colorations basiques, les granulations bêta.

- cellules chromophobes enfin, ou cellules gamma, ou cellules principales, qui forment un important groupe d'éléments cellulaires plus ou moins disparates, mais possédant au moins un caractère commun : celui de ne pas posséder de granulations.

2- A partir de ces trois groupes de base, et par les mêmes colorations, il est possible de différencier plusieurs sous-groupes :

a) C'est ainsi qu'à l'intérieur des éosinophiles, on a pu distinguer :

. des petites cellules éosinophiles, apparaissant comme des éléments jeunes au même titre que certaines formations plasmodiales éosinophiles.

. des cellules adultes, typiques

. des cellules hyperchromatiques ou hyperéosinophiles

. des cellules hypochromatiques ou hypoéosinophiles enfin,

ces deux catégories cellulaires étant considérées comme des éléments vieillis, en voie de dégénérescence.

b) De même, à l'intérieur des basophiles, des sous-groupes identiques purent être décrits.

c) Du groupe des chromophobes enfin, COURJON extrayait deux types cellulaires bien distincts :

- les cellules indifférenciées ou cellules-souches qui se présentent comme des éléments polygonaux, petits, à noyau vésiculeux et pauvre en chromatine, à cytoplasme peu abondant et mal limité, très faiblement colorable et dépourvu de granulations.

Ces cellules apparaissent souvent comme des nids de noyaux à l'intérieur d'une masse cytoplasmique sans limites cellulaires (amas nucléaires de KERNHAUFEN, centres de régénération de COLLIN).

- Les cellules vacuolisées ou dégranulisées qui apparaissent comme des éléments vieillis, à limites floues, à cytoplasme mal colorable et vacuolaire, à noyaux vésiculeux et poussiéreux.

3- La mise au point de nouvelles techniques de coloration permit enfin de décrire deux groupes nouveaux :

a) En 1940, ROMEIS décrit un nouveau type cellulaire, le type delta, isolé à partir du groupe des basophiles, dont ces cellules peuvent être différenciées par la méthode d'AZAN qui met en évidence dans leur cytoplasme des granulations colorées en bleu vif. Aux colorations classiques, l'aspect même des granulations est caractéristique : de grosseur moyenne et régulièrement réparties dans le cytoplasme des cellules bêta, elles sont plus grosses dans les cellules delta, de volume variable, réalisant l'aspect de gouttelettes ou "droplets", et irrégulièrement réparties dans le cytoplasme (cellules basophiles à granulations disséminées).

b) Dans des travaux récents enfin, RUSSFIELD (1957) EZRIN et SWANSON (1958-1959), utilisant la coloration fer- P.A.S. et des variantes de cette coloration (combinées à l'orange G) décrivent un dernier type cellulaire isolé du groupe des chromophobes, les cellules gamma. Ils dénient donc l'appellation de cellules gamma donnée classiquement à l'ensemble des cellules chromophobes, pour la réserver à un type particulier de ces cellules, prenant légèrement la coloration P.A.S., (cellules amphophiles de RUSSFIELD, cellules hypertrophiques légèrement positives de RUSSEL et PEARSE).

Actuellement donc, il semble que la tendance soit de distinguer 5 types cellulaires :

- cellules alpha ou éosinophiles classiques.
- cellules bêta ou basophiles classiques.
- cellules delta ou cyanophiles, isolées du groupe des basophiles par la méthode d'AZAN et par les colorations nouvelles au Periodic-Acid-Schiff.
- cellules gamma, isolées du groupe des chromophobes par la coloration fer-PAS.
- cellules chromophobes enfin.

REPARTITION ET POURCENTAGES DES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

La répartition de ces différents types cellulaires est variable à l'intérieur des travées cellulaires qui présentent soit un seul, soit deux, soit plusieurs types cellulaires. Mais cette disposition trabéculaire est en perpétuel remaniement du fait de la production cellulaire de boules de colloïde qui, semblant se diriger vers les capillaires sinusoïdes, disloquent les cordons cellulaires.

D'une façon générale, les cellules chromophobes sont surtout abondantes au centre du lobe, les cellules éosinophiles à sa périphérie, et les cellules basophiles à sa partie antérieure.

Quant aux pourcentages des différents types cellulaires, ils varient en fonction de l'âge, du sexe et de multiples facteurs physiologiques et pathologiques. Après les études de RASMUSSEN, HALPERN, MERLANT, EZRIN et SWANSON ont repris la question dans son ensemble en se basant sur la nouvelle coloration au fer-PAS. De leur très beau et très complet travail, nous extraierons seulement les données essentielles :

	alpha	bêta	gamma	delta	chromophobes
0 à 10 ans	39,1	11,5	4,4	0,4	44,6 %
10 à 20 ans	56,3	11,6	6,6	1,4	23,6 %
Homme adulte	52,4	12,1	7,1	7	21 %
Femme adulte	48,4	13,6	9,6	3,6	23,9 %

Ces chiffres s'éloignent sensiblement des pourcentages classiques pour lesquels le taux des cellules chromophobes représentait en gros la moitié des éléments cellulaires. L'apparition du groupe nouveau des cellules gamma est sans doute partiellement responsable de ces différences, mais il faut noter également l'augmentation importante des acidophiles qui prennent très nettement la première place. Ceci est certainement dû au fait qu'un certain nombre de cellules se révélant chromophobes aux colorations classiques prennent le PAS au même titre que les éosinophiles classiques. Après l'individualisation du groupe gamma, ceci tendrait à prouver que le groupe chromophobe représente au moins en partie un groupe d'attente, en mal de coloration.

RAPPORTS GENETIQUES ENTRE LES DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

Cette question qui a longtemps suscité un intérêt considérable, semble actuellement reléguée à l'arrière-plan des préoccupations des chercheurs.

Deux théories apparemment opposées cherchaient en effet à expliquer la filiation des cellules hypophysaires :

- la théorie uniciste pour laquelle il n'existe qu'un seul type cellulaire, les affinités teinctoriales différentes étant en rapport avec des stades fonctionnels pris par la cellule au cours de son évolution.

- la théorie pluraliste pour laquelle, à partir des cellules souches se différencient définitivement les trois types granulaires fonctionnels alpha, bêta et delta et le type inerte chromophobe, l'épuisement de l'activité cellulaire aboutissant aux cellules vacuolisées.

COLLIN en 1924 soutient une théorie mixte appuyée sur la découverte histologique du mécanisme de régénération par endocytogénèse. Pour cet auteur, la cellule hypophysaire, primitivement chromophobe et inactive devient secondairement fonctionnelle dans le sens éosinophile, l'épuisement de cette activité aboutissant au retour au stade initial chromophobe. C'est alors qu'à l'intérieur de cette cellule dégénérée se produit un phénomène de bourgeonnement nucléaire aboutissant par scission à la formation d'un deuxième noyau ou endocyte. L'adjonction à ce nouveau noyau d'une couronne cytoplasmique, la croissance de l'endocyte, aboutissent alors, d'une part à une nouvelle différenciation fonctionnelle, cette fois basophile, d'autre part à l'étouffement de la cellule-mère qui dégénère.

Si cette théorie n'est plus guère admise actuellement, elle a ouvert la voie aux conceptions actuelles qui, malgré certaines divergences, n'en restent pas moins groupées autour d'un thème central :

- les cellules granulaires alpha, bêta, gamma et delta sont bien des cellules adultes, à haute activité fonctionnelle. Elles tirent leur origine d'un lot de cellules chromophobes jeunes. Bien qu'elles conservent une certaine possibilité mitotique (TUCHMANN-DUPLESSIS et SENTEIN), leur destinée en fin d'évolution est de disparaître, après sans doute un passage transitoire au stade chromophobe vieilli.

- les cellules chromophobes sont par contre des éléments de signification très différente. Par chromophobes en effet, il faudrait entendre :

- des cellules jeunes, indifférenciées, capables par division de donner tous les autres types cellulaires.
- des cellules vieillies, dégranulées, achevant là leur carrière sécrétoire avant de disparaître.
- des cellules adultes mais non fonctionnelles, en quelque sorte au repos et capables sous l'influence de stimuli divers de se différencier rapidement en tel ou tel type fonctionnel.
- peut-être, à l'égal des cellules gamma, un lot de cellules actives, mais dont l'activité reste à démontrer.

Les cellules chromophobes apparaissent donc bien comme une voie de garage où se retrouvent les différents éléments cellulaires ayant terminé leur carrière sécrétoire, mais surtout comme un fond

cellulaire commun dans lequel l'hypophyse pourra trouver, soit par transformation de cellules adultes, soit par mitoses à partir de cellules jeunes, le supplément de cellules fonctionnelles nécessité par les besoins du moment.

FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER L'ASPECT HISTOLOGIQUE

De très nombreux facteurs, physiologiques, pathologiques ou expérimentaux peuvent amener de profondes modifications dans la composition cellulaire de l'anté-hypophyse. Plutôt que d'en reprendre fidèlement la longue liste, nous ne ferons pour le moment que mentionner le fait. Nous retrouverons en effet les plus importants au cours du chapitre suivant, où nous les étudierons surtout dans la mesure où leur connaissance apporte actuellement un élément valable à l'étude histophysiologique de la glande.

HISTOPHYSIOLOGIE

La notion, actuellement bien établie, d'une spécificité sécrétoire pour les différents types cellulaires de l'anté-hypophyse nous introduit naturellement à l'étude de la qualité de ces différentes sécrétions.

Six grandes hormones au moins ou stimulines sont secrétées par l'anté-hypophyse :

- l'hormone de croissance (G.H.) encore appelée Somatotrophine ou Hormone Somatotrope (S.T.H.)
- les gonadotrophines au nombre de trois :
  - folliculostimuline (F.S.H.), hormone de croissance folliculaire
  - hormone lutéinisante (L.H.), hormone de formation du corps jaune encore appelée I.C.S.H. du fait de son action stimulatrice des cellules interstitielles de LEYDIG chez l'homme.
  - prolactine ou hormone lutéotrophique (L.T.H.), ou hormone de maintien en activité du corps jaune.
- la corticostimuline ou A.C.T.H.
- la thyréostimuline (T.S.H.)

Bien que de multiples travaux aient été réalisés dans le but de déterminer le type cellulaire responsable de la sécrétion de chaque hormone, la question reste encore actuellement très obscure.

1 - LES CONCEPTIONS CLASSIQUES

Classiquement, la fonction de synthèse hormonale est en rapport avec les granulations qui apparaissent progressivement dans le cytoplasme (cellules à granulations). L'excrétion se fait par dissolution dans des vacuoles (cellules dégranulisées vacuolaires) qui gagnent la périphérie de la cellule dont elles sont expulsées (cellules vieillies). Les produits de sécrétion passent alors dans les espaces intercellulaires où ils concourent à former la colloïde hypophysaire, puis de là dans les capillaires sinusoïdes et la circulation générale.

Les arguments sur lesquels est basé le type d'hormone sécrétée par chaque type cellulaire sont essentiellement de deux ordres, anatomocliniques et expérimentaux, la plupart reposant sur la loi générale qui veut qu'à un déficit isolé de l'hormone périphérique corresponde une hypersécrétion de la stimuline correspondante, et par là même un aspect histologique d'hyperactivité du type sécrétoire correspondant.

1) Les cellules éosinophiles alpha sécrétent l'hormone de croissance.

Cette notion repose sur de solides arguments :

- absence congénitale de cellules alpha dans la race de souris naines de SMITH et Mc. DOWELL.
- adénome éosinophile responsable de l'acromégalie et du gigantisme hypophysaire.
- diabète sucré qui s'accompagne le plus souvent d'une diminution des éosinophiles, alors que l'insuline chez le rat provoque un accroissement considérable des éosinophiles (par réaction antagoniste tendant à s'opposer aux effets du mécanisme déclenchant).
- la grossesse enfin qui s'accompagne d'une augmentation considérable des cellules alpha atteignant le taux de 67 % en fin de grossesse, avec apparition d'un type éosinophile particulier, les cellules de grossesse, cette augmentation étant jugée répondre à l'augmentation des besoins en hormone de croissance.

2) L'A.C.T.H. est sécrétée par les cellules basophiles.

Des arguments du même ordre étayent cette hypothèse :

- basophilisme hypophysaire jugé par CUSHING responsable du syndrome qui porte son nom.
- augmentation des basophiles au cours du Stress.

Cependant un gros argument contradictoire était apporté par la surrénalectomie qui, au lieu d'une augmentation des basophiles

montrait :

- diminution des éosinophiles et basophiles
- augmentation des chromophobes (CROOKE et RUSSEL)
- hyalinisation et vacuolisation des basophiles.

3) Les hormones gonadotropes sont sécrétées elles aussi par les basophiles.

En effet, les modifications hypophysaires provoquées par la castration consistent essentiellement en une augmentation de nombre et une hypertrophie des basophiles avec apparition de cellules spéciales: les cellules de castration ; mais on rencontre parfois également une augmentation des éosinophiles.

D'une façon générale, les périodes d'activité sexuelle s'accompagnent d'une augmentation des basophiles, d'une diminution des éosinophiles et parfois d'une diminution des chromophobes.

4) Il en serait encore de même de l'hormone thyréotrope.

Cette notion était surtout basée sur des arguments d'analogie qui permettaient d'opposer :

- d'une part les cellules alpha, sécrétrices d'hormone de croissance
- d'autre part les cellules bêta, responsables de la sécrétion des stimulines, donc de T.S.H.
- alors que les cellules chromophobes sont inertes.

Les arguments cliniques et expérimentaux étaient en effet des plus contingents :

- la thyroïdectomie (de même que l'athyréose congénitale) provoque l'apparition de cellules vacuolaires du groupe des chromophobes.
- l'administration d'extraits thyroïdiens provoque : à faible dose une augmentation du nombre et de la taille des basophiles ; à forte dose une diminution du nombre et de la taille des éosinophiles.

2 - LES CONCEPTIONS MODERNES

A) A la suite de l'individualisation par ROMEIS de la cellule delta (1940) de nombreux travaux étayés sur de nouvelles techniques physico-chimiques, cherchèrent à préciser la signification du nouveau type cellulaire :

- La méthode de HOTCHKISS-Mac MANUS appliquée à la cytologie hypophysaire permettait la détection de glycoprotéines au niveau des seules cellules basophiles bêta et delta. Or, les seules hormones de nature gluco-protéique sont : T.S.H., L.H., et F.S.H., alors que G.H., prolactine et A.C.T.H. sont des holo-protéines.

- HERLANT 1951, prépare un broyat d'hypophyse en suspension aqueuse, ce qui permet de séparer :

  . les granulations alpha qui résistent aux solutions hypotoniques

  . les autres granulations qui éclatent, libérant ainsi leur contenu hormonal

Par centrifugation, il retrouve ensuite :

. F.S.H., L.H., et T.S.H. dans le liquide surnageant

. A.C.T.H. et G.H. dans le culot.

D'où la notion que l'A.C.T.H. serait aussi secrétée par les cellules alpha.

- La mise au point de la coloration fer-PAS permit à EZRIN et SWANSON une étude très précise sur les cellules delta. S'appuyant sur l'absence presque totale de cellules delta avant la puberté, leur disparition au cours de la grossesse, (la sécrétion hypophysaire étant supplée par celle des prolans placentaires), leur diminution au cours des maladies chroniques, ils en concluent que la cellule delta est le siège de la sécrétion de F.S.H.

- Enfin, l'étude plus précise des hypercorticismes fit admettre la notion nouvelle que le basophilisme hypophysaire pouvait être non pas la cause mais la conséquence de l'hypercorticisme périphérique.

Finalement, s'il est admis à peu près universellement que les cellules alpha sont responsables de la sécrétion de G.H. et de Prolactine, (cette dernière étant peut-être sécrétée par un type spécial d'acidophiles, les cellules à granulations epsilon), la confusion reste grande en ce qui concerne le lieu de sécrétion des différentes stimulines. C'est ainsi que :

- T.S.H. est sécrétée :

  . soit par les cellules alpha (JORES)

  . soit par les cellules bêta (ARON)

  . soit par les cellules delta (HERLANT, PURVES et GRIESBACH)

- F.S.H. et L.H.
  . soit par les cellules bêta (HERLANT, PURVES et GRIESBACH)
  . soit par les cellules delta (SWANSON et EZRIN)

- l'A.C.T.H. enfin :
  . soit par les cellules alpha (HERLANT, FINERTI)
  . soit par les basophiles bêta ou delta (d'ANGELO, HALMI, GIROUD et MARTINET, TUCHMANN-DUPLESSIS).

B) Il faut mettre à part les études toutes récentes (1959-1960) d'EZRIN, SWANSON et collaborateurs, qui ayant isolé au moyen de la technique de coloration fer-PAS le nouveau type cellulaire gamma, ont revu toute la question dans son ensemble à partir de ces données nouvelles.

Nous avons déjà vu leur interprétation de la cellule delta comme source de gonadotrophines (essentiellement F.S.H.)

Reprenant la technique de l'étude des variations histologiques au cours des désordres endocriniens thyroïdiens et surrénaux, principalement chez l'homme, ils constatent les faits suivants :

- Le myxoedème acquis s'accompagne d'une augmentation significative des cellules gamma, caractérisées par l'inclusion d'un grand nombre de vésicules PAS +, d'une augmentation modérée des chromophobes, d'une diminution des cellules alpha et delta, cependant que les cellules bêta ne sont pas influencées.

- Au cours du myxoedème congénital par athyréose, on retrouve la forte augmentation du taux des cellules gamma, mais aussi une diminution des cellules bêta.

- Les cellules spéciales qui apparaissent chez le rat après thyroïdectomie correspondent à des cellules gamma vacuolisées.

De la même façon, l'insuffisance surrénale primitive entraîne une augmentation significative des gamma et une diminution des bêta ; l'hypercorticisme périphérique (par administration des corticoïdes) une diminution des gamma et une augmentation des alpha ; enfin, le syndrome de CUSHING se traduit essentiellement par des modifications hyalines des cellules bêta.

Ils en arrivent donc aux conclusions suivantes :

1) Dans les circonstances normales, l'A.C.T.H. et la T.S.H. sont toutes deux secrétées par deux sortes de cellules :

- les cellules gamma dont la pauvreté en granulations indique une activité orientée essentiellement dans le sens sécrétion et livraison immédiate.

- les cellules bêta dont inversement la richesse en granulations indique une activité orientée surtout dans le sens mise en réserve.

2) Dans les états pathologiques avec hypersécrétion stimulinique, l'hormone supplémentaire est fournie :

- d'une part par les cellules bêta dont le pourcentage ne se modifie guère, mais qui surtout prennent un type nouveau (hyalinisation dans l'hyper ACTH), traduisant cette fois la prédominance de l'activité sécrétoire sur l'activité de mise en réserve.

- d'autre part par les cellules gamma dont le taux augmente, sans doute aux dépens des chromophobes, et qui prennent elles aussi un aspect spécial :

- . aspect vésiculé dans l'hypersécrétion de TSH
  . aspect finement granulaire (type cellule de CROOKE-RUSSEL) dans l'hypersécrétion d'ACTH.

3) Les variations des taux des cellules delta constatées au cours de certains états pathologiques ou expérimentaux ne peuvent être interprétées que comme un mode réactionnel de l'hypophyse à la maladie en général.

Ces notions demandent évidemment à être confirmées. Elles n'en ont pas moins dès maintenant l'immense mérite d'éclairer de lumières très neuves l'histophysiologie hypophysaire en nous montrant les granulations cellulaires plus comme des images de stockage que de synthèse hormonale ; et en nous faisant apparaître certaines cellules chromophobes, non plus comme des cellules inertes, mais comme des cellules d'activité sécrétrice particulièrement active.

LOBE POSTERIEUR ET AUTRES FORMATIONS

LOBE POSTERIEUR

A l'inverse du lobe antérieur, le lobe postérieur se présente comme un organe nerveux.

Il comporte en effet essentiellement :

- de nombreuses fibres nerveuses amyéliniques (300 000 pour RASMUSSEN)

- une abondante névroglie avec des fibres névrogliques et des cellules névrogliques ou pituicytes qui sont soit des astrocytes, soit des microgliocytes.

Mais on note également la présence à son intérieur d'éléments particuliers :

. cellules d'aspect glandulaire, analogues aux cellules bêta du lobe antérieur, prédominant dans la région juxta-intermédiaire.

. grains et gouttelettes colloïdes de forme et de taille variables (corps de HERING).

L'histophysiologie est elle aussi discutée. Classiquement considérée comme responsable de la sécrétion d'au moins deux hormones : l'ocytocyne et la vasopressine, on tend de plus en plus actuellement à admettre qu'il ne représente qu'un lieu de stockage et peut-être de transformation de ces deux hormones, sécrétées par l'hypothalamus.

PARS TUBERALIS

Peu développée chez l'homme, elle présente les mêmes caractères histologiques que le lobe antérieur, à ceci près que les cellules éosinophiles semblent en être absentes. Il convient néanmoins de signaler à ce niveau la présence d'un important lot d'ilots d'ERDHEIM ou ilots para-malpighiens de ROUSSY et MOSINGER.

ZONE INTERMEDIAIRE

Individualisée chez certains animaux en un véritable lobe, elle se présente chez l'homme comme une simple zone de transition où l'on peut distinguer trois régions :

- une région centrale, formant chez l'enfant la fente hypophysaire avec doux épithéliums, antérieur et postérieur, délimitant une cavité remplie de colloïde, chez l'adulte la région des kystes par cloisonnement de la fente hypophysaire.

- une région antérieure, de type endocrinien.

- une région postérieure, juxta-nerveuse, contenant des amas de cellules basophiles semblant résulter d'une émigration cellulaire du lobe antérieure vers le lobe postérieur.

VASCULARISATION et INNERVATION

I) VASCULARISATION

La découverte par POPA et FIELDING en 1930 du système porte hypophysaire suscita un profond intérêt et fut le prélude à de nombreux travaux destinés à préciser les caractères particuliers de la vascularisation de l'hypophyse. Un des plus récents, celui de DUVERNOY, constitue une bonne mise au point de la question. Celle-ci doit être envisagée selon un double point de vue :

1- La vascularisation du lobe postérieur et de la zone intermédiaire est assurée par les artères hypophysaires inférieures qui, nées de la carotide interne à l'intérieur du sinus caverneux, traversent la paroi interne du sinus pour gagner directement la périphérie du lobe postérieur et se ramifier dans la profondeur du lobe. Les capillaires et veines qui leur font suite ont un trajet inverse mais superposable, émergeant à la partie basse du lobe postérieur et se jetant finalement dans le sinus caverneux. La seule particularité de cette vascularisation est de ne pas pénétrer dans la glande par son hile.

2- Beaucoup plus caractéristique est la vascularisation du lobe antérieur qui s'effectue à partir des artères hypophysaires supérieures. Bien que les modalités anatomiques exactes en soient encore discutées, un schéma d'ensemble n'en est pas moins universellement admis :

S'anastomosant en avant et en arrière de la tige, les artères hypophysaires supérieures forment un anneau vasculaire enserrant la tige pituitaire au contact des formations hypothalamiques. De cet anneau nait un réseau fourni de rameaux artériolo-capillaires qui plongent dans l'éminence médiane de l'hypothalamus où ils entrent en contact étroit avec les fibres du tractus hypothalamo-pituitaire. Ainsi est formé le plexus primaire du système porte hypophysaire auquel font suite de grosses veines qui, cheminant le long de la tige, se redistribuent au lobe antérieur par le réseau des capillaires sinusoïdes ou plexus secondaire. Les veines du réseau sinusoïde regagneraient les sinus veineux de la base par la tige hypophysaire.

3- Contrairement aux conceptions de GLEEN et HARRIS qui concluent à l'indépendance totale des deux systèmes vasculaires, certains auteurs dont DUVERNOY admettent l'existence de connections entre ces deux réseaux, mais sans pouvoir préciser ni l'importance du débit, ni même le sens du courant sanguin.

II) INNERVATION

Comme la vascularisation, l'innervation de l'hypophyse est double :

- sympathique, vasculaire pour le lobe antérieur

- diencéphalique pour le lobe postérieur.

1- L'innervation du lobe antérieur

Elle est pauvre et banale, faite de rameaux sympathiques, provenant du ganglion cervical supérieur par l'intermédiaire des artères hypophysaires. Cette innervation se distribue au seul lobe antérieur qui n'en reçoit pas d'autres. Avec HARRIS, on admet en général que si cette innervation peut influencer le régime secrétoire de la glande, elle ne peut en aucune manière en déclancher la sécrétion.

2- L'innervation du lobe postérieur

Elle est riche, caractéristique et d'origine hypothalamique.

A partir des groupes antérieur (noyaux supra-optique et paraventriculaire), et moyen (noyau ventro-médian, noyau du tuber), se détachent en effet des fibres qui se réunissent au niveau de l'origine de la tige, se mêlent intimement à ce niveau au plexus primaire porte, cheminent à l'intérieur de la tige et se répandent à l'intérieur de la tige dont elles forment les fibres nerveuses démyélinisées, qui

se terminent au contact des capillaires.

S'il est admis que quelques fibres atteignent la zone intermédiaire, (RASMUSSEN), il semble qu'aucune d'entre elles ne rejoigne le lobe antérieur proprement dit (FISCHER, INGRAM et RAWSON).

Quant aux noyaux hypothalamiques, ils contractent de riches liaisons centrifuges et surtout centripètes, entre eux et avec les différentes voies et centres nerveux, recevant en particulier des fibres d'origine sensorielle, sensitive et corticale.

PHYSIOLOGIE GENERALE DE L'HYPOPHYSE

LE COMPLEXE DIENCEPHALO-HYPOPHYSAIRE

Les notions anatomiques précédentes font bien ressortir d'une part la richesse des liaisons unissant l'hypophyse à l'hypothalamus, d'autre part la dualité de ces liaisons, essentiellement vasculaires pour l'anté-hypophyse (système porte hypophysaire) et nerveuses pour la post-hypophyse (faisceau hypothalamo-post-hypophysaire).

Signalons d'emblée que ces liaisons semblent s'effectuer surtout à sens unique, de l'hypothalamus vers l'hypophyse. Cette notion évidente histologiquement pour les liaisons nerveuses, ne fait plus de doute actuellement pour les liaisons vasculaires. Les travaux de GREEN et HARRIS ont en effet ruiné définitivement la suggestion initiale de POPA et FIELDING selon laquelle les sécrétions hypophysaires remontaient par l'intermédiaire du système porte vers le diencéphale où elles étaient déversées à l'intérieur du tissu nerveux.

LES RELATIONS HYPOTHALAMO-POST-HYPOPHYSAIRES

Ce sont actuellement les mieux connues.

Classiquement, les deux hormones extraites de la post-hypophyse sont sécrétées par les hypophysocytes, le contrôle de cette sécrétion étant effectué grâce au faisceau hypothalamo-pituitaire par le diencéphale.

En fait, de nombreux arguments vont à l'encontre de cette hypothèse :

- arguments anatomo-cliniques : c'est l'observation de diabètes insipides relevant d'une lésion minime de l'hypothalamus sans atteinte hypophysaire.

- arguments expérimentaux : le diabète insipide peut être déclanché aussi bien par la section de la tige pituitaire ou la destruction des formations hypothalamiques que par l'ablation de la post-hypophyse. De plus, la mise en culture des hypophysocytes montre que la sécrétion cellulaire de vaso-pressine s'éteint rapidement, malgré la parfaite survie des cellules (HILD). Enfin et surtout, on a pu isoler à partir des noyaux diencéphaliques et de la tige pituitaire un principe anti-diurétique analogue en tous points à la vaso-pressine (HILD et ZETTLER).

- L'histologie enfin montre au niveau des corps cellulaires diencéphaliques et des neurones du faisceau hypothalamo-pituitaire la présence de gouttelettes électigement colorables par des techniques spéciales (GOMORI). La section des neurones provoque une accumulation de ces gouttelettes en amont, tandis que le bout distal se vide progressivement.

D'où l'hypothèse actuelle selon laquelle les hormones post-hypophysaires seraient en fait sécrétées par les formations nerveuses hypothalamiques, chemineraient par voie nerveuse le long de la tige pituitaire pour être seulement stockées dans la post-hypophyse d'où elles seraient déversées dans la circulation générale en fonction des besoins. C'est l'hypothèse de la neuro-sécrétion qui conduit à la notion de "glande diencéphalique" (SCHARRER).

Selon des études récentes, le neuro-sécrétat serait en fait formé de trois constituants :

- deux principes actifs : l'ocytocine et la vasopressine, toutes deux polypeptides de composition très proche.

- une protéine porteuse, la neurophysine, liée molécule à molécule aux principes actifs.

A la simple action de stockage de la post-hypophyse pourrait être adjointe une action plus différenciée de séparation du principe hormonal d'avec la protéine porteuse.

Certains faits permettent enfin d'admettre que certains neurones diencéphaliques pourraient déverser leur sécrétat ailleurs que dans l'hypophyse, par exemple dans le liquide céphalo-rachidien ou au contact de centres nerveux.

LES RELATIONS HYPOTHALAMO-ANTE-HYPOPHYSAIRES

Un mécanisme strictement identique ne saurait envisagé pour l'anté-hypophyse dont l'aspect histologique évoque au plus haut point la qualité endocrinienne.

Cependant, la découverte du système porte hypophysaire, l'étude d'anomalies rencontrées au cours de différents syndromes endocriniens, (syndrome adiposo-génital, impubérismes), la découverte enfin de la neuro-sécrétion incitèrent les recherches dans le sens d'une induction de la sécrétion anté-hypophysaire par l'hypothalamus.

Effectivement, à la suite des nombreux travaux entrepris, il semble qu'on puisse arriver aux conclusions suivantes :

1) Les centres hypothalamiques sécrètent des substances capables de stimuler la sécrétion des différentes stimulines par l'anté-hypophyse.

   A chaque type de stimulation correspond un centre bien précis.

   L'activité de chaque centre est peut-être d'ailleurs freinée par un centre adjoint inhibiteur (puberté précoce dans les lésions hypothalamiques postérieures, hypogonadisme dans les lésions antérieures).

2) Bien qu'encore mal connue, la nature des produits sécrétées est en train de se préciser. L'hypothèse initialement soulevée de médiateurs chimiques a fait place à celle d'un véritable neuro-secrétat. Le fait vient d'être confirmé par la découverte de SAFFRAN, de la substance stimulant l'ACTH (Cortico-release factor = CRF), dont la composition chimique est très proche de celle de la vaso-pressine. Il est probable que les autres "hormones" hypophysaires sont elles aussi des peptides de même type.

3) La voie empruntée par le neuro-secrétat pour gagner l'anté-hypophyse est par contre discutée. Deux possibilités lui sont en effet offertes :

   - transport initial par voie nerveuse, sécrétion au niveau du plexus primaire, et transport secondaire par voie humorale porte (RUMS-

FELD et PORTER) ;
- ou bien transport total par voie nerveuse, sécrétion au niveau de la post-hypophyse, (CASENTINI) puis passage des produits vers le lobe antérieur à travers la zone intermédiaire.

Bien qu'on ait plus d'arguments en faveur de cette seconde hypothèse (activité CRF de la post-hypophyse, richesse de la post-hypophyse en polypeptides voisins de la vaso-pressine mais d'activité CRF (GUILLEMIN, NICHOLS), il est probable que les deux voies soient employées simultanément.

4) Ainsi, à la notion classique qui faisait de l'hypophyse le centre régulateur de l'activité endocrinienne, le "cerveau endocrinien", répondant directement par des modifications de sécrétion stimulinique aux variations des taux sanguins d'hormones périphériques, tend à se substituer la notion d'une régulation nerveuse, plus haut située, et dont les stimuli sont sans doute davantage les effets des sécrétions hormonales périphériques que les variations sanguines des hormones elles-mêmes.

En fait, si cette notion semble exacte pour la fonction gonadotrope, la première et la plus intensément touchée au cours des lésions diencéphaliques, et peut-être pour la fonction thyréotrope, elle ne doit l'être que partiellement pour la sécrétion d'ACTH qui semble répondre à deux sortes de facteurs :

- facteurs humoraux purs (adrénaline, histamine, taux des corticoïdes circulants.), apportés par la circulation générale au cours des aggressions et auxquels l'hypophyse, directement sensible, répondrait par une livraison immédiate d'ACTH (la section de la tige pituitaire, ou mieux la greffe d'hypophyse n'entrave en effet pas la réponse au Stress : HARRIS).

- facteurs nerveux pour les régulations plus délicates, en particulier les réponses aux stimuli sensoriels et psychosomatiques, qui s'effectueraient par l'intermédiaire de l'hypothalamus et du CRF.

HORMONES HYPOPHYSAIRES

L'HORMONE DE CROISSANCE

L'hormone de croissance ou G.H. (Growth Hormon), encore appelée Somatotrophine ou hormone somatotrope (S.T.H.) possède la particularité d'être pratiquement la seule hormone par laquelle l'hypophyse possède une action périphérique, directe, sans l'intermédiaire habituel de la glande effectrice.

Nous nous y arrêterons quelque peu en raison de :

- son importance en pédiatrie, parfaitement suggérée par sa seule dénomination.
- l'importance des travaux qui lui ont été récemment consacrés et des découvertes qui en ont résulté.

LES DIFFERENTES ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA G.H.

Depuis la découverte de la G.H. par EVANS et LONG en 1921, de nombreux travaux basés essentiellement sur l'expérimentation chez l'animal, vinrent préciser les différentes actions physiologiques de la G.H.

I- ACTION SUR LE METABOLISME PROTEIQUE

1) La G.H. exerce une action globale d'épargne protéique

Cette action se traduit biologiquement :

- par une prise de poids
- par des signes biologiques de rétention azotée : diminution de N sanguin et urinaire, diminution de l'urée sanguine et de N non protéique.

Cette action est rapide, se manifestant dès le 2e ou 3e jour de l'administration de GH.

Elle peut être évaluée grossièrement par la diminution de l'élimination urinaire quotidienne de l'azote, mais son étude précise nécessite l'établissement d'un bilan azoté.

2) Deux groupes de théories tendent à expliquer cette action :

a- pour BARTLETT et GAEBLER, SPRINSON et RITTENBERG, HOBERMAN, il s'agirait d'une action anti-catabolisante : inhibition de la dégradation physiologique des protéines déjà constituées.

b- pour RUSSEL, LI, l'action essentielle serait au contraire anabolisante, la stimulation de l'élaboration de protéines nouvelles s'effectuant par un double mécanisme, démontré par KOSTYO et KNOBIL :

- accélération des processus de synthèse, prouvée par l'accélération de la vitesse d'incorporation de la leucine au niveau du diaphragme isolé du rat.

- augmentation de la livraison tissulaire en acides aminés (stimulation des transaminases en particulier).

II- ACTION SUR LE METABOLISME GLUCIDIQUE

1) L'action globale, hyperglycémiante et diabétogène, est bien prouvée par les expériences classiques :

- amélioration du diabète pancréatoprive par l'hypophysectomie
- restauration de ce diabète sous l'influence de la GH.

2) Le mécanisme en est par contre mal connu, et son étude rendue difficile par suite des interactions hormonales.
Deux possibilités peuvent être envisagées :

a) une action propre, certaine, et qui est double :

- diminution de la glycogénèse, cette action étant en rapport avec l'action d'anabolisme protéique et le détournement des éléments carbonés simples vers la protéinogénèse.

- inhibition de l'utilisation périphérique des sucres.
Cette action antagoniste de l'insuline semble prépondérante.
Elle relève soit d'une inhibition directe de l'hexokinase, soit plutôt d'une inhibition de l'action stimulante de l'insuline sur l'hexokinase.

b) une action indirecte possible

La GH agirait comme une stimuline, déclenchant la sécrétion de Glucagon par les cellules alpha du pancréas, et par là même la glycogénolyse hépatique.

Basée au départ sur de solides arguments expérimentaux, (présence après l'administration de GH d'une substance hyperglycémiante dans la veine pancréatico-duodénale : BORNSTEIN et FOA ;
- concentration élective de la GH marquée au niveau du pancréas chez le rat : SONNENBERG et MONNEY), cette séduisante hypothèse est actuellement rejetée par la plupart des auteurs (SIREK et BEST, BODO et ALTSZULER).

3) Quoiqu'il en soit, l'administration de GH est génératrice d'hyperglycémie, à laquelle répond une augmentation de la sécrétion d'insuline. D'où les trois phases classiques du diabète hypophysaire secondaire à des doses fortes et prolongées de GH :

- phase compensée : l'hypersécrétion réactionnelle d'insuline jugulant efficacement la tendance hyperglycémique (phase de latence).

- phase décompensée réversible : par début d'épuisement pancréatique et diminution de la sécrétion d'insuline (diabète hypophysaire vrai).

- phase décompensée irréversible : par épuisement pancréatique total et altérations des cellules bêta (diabète méta-hypophysaire).

4) Cette action diabétogène est d'ailleurs variable avec l'âge du sujet et surtout son potentiel de croissance : elle est d'autant plus marquée que la croissance est moins intense, comme le prouvent la rareté extrême du diabète chez le jeune géant, et son caractère habituel chez l'acromégale.

Une réceptivité tissulaire différente peut rendre compte de ces faits. Il est plus simple d'envisager que l'action essentielle de la G.H. est son action d'anabolisme protéique : tant que cette protéinogénèse est acceptable (croissance, grossesse, lactation), l'effet diabétogène est masqué par le détournement des radicaux hydrocarbonés vers la protéinogénèse. Il se dévoile par contre dès que la protéinogénèse n'est plus possible (croissance terminée, l'organisme ne faisant pas de réserves protéiques).

III - ACTION SUR LE METABOLISME LIPIDIQUE

L'action globale de la GH réside en une diminution des graisses de réserve.

Là encore, il peut s'agir d'un double mécanisme :

- augmentation du catabolisme prouvée par :
  - . l'augmentation de production de corps cétoniques par le foie (BENNETT et coll. BONDY et WILHELMI, GREENBAUM et MAC LEAN, MASSEN).
  - . La diminution du Q.R.

- diminution de la formation de nouveaux lipides, en particulier à partir des hydrates de carbone (STETTEN et BUXER, WELT et WILHELMI).

Ce double processus fournirait à la fois l'énergie (augmentation du catabolisme), et les matériaux (diminution de l'anabolisme permettant une autre utilisation) nécessaires à l'action d'épargne gluco-protidique.

IV - ACTION SUR LE METABOLISME HYDRO-ELECTROLYTIQUE

1) La GH provoque une rétention d'eau, de Na, de Cl et K, parallèle à la rétention protéique, et cet effet s'ajoute au gain protéique dans la détermination de la prise de poids.

2) La GH stimule le métabolisme phospho-calcique, en provoquant :

- une augmentation de la phosphorémie et de la phosphatasémie.

- une amélioration de la fixation cartilagineuse du soufre radio-actif.

V - ACTION SUR LA CROISSANCE OSSEUSE

La GH stimule la croissance des os longs par une action directe et élective sur le cartilage de conjugaison.

Cette action porte sur les deux grandes fonctions du cartilage de conjugaison :

- fonction d'allongement : la GH provoque l'élargissement du cartilage et l'hyperplasie des chondroblastes.
- fonction de différenciation osseuse : la GH stimule l'activité des ostéoblastes, augmente le nombre des trabécules ostéocartilagineux et des travées osseuses néo-formées.

Cette action osseuse dont témoignent l'augmentation des phosphatases alcalines, tant dans le sang qu'au niveau de l'os, et l'augmentation de la fixation cartilagineuse du Soufre marqué (ELLIS et coll., DENKO et BERGENSTAL, SALMON et DAUGHADAY) ne peut évidemment aboutir à un gain réel de taille que si les cartilages de conjugaison sont encore ouverts. Mais il faut remarquer à ce sujet :

- que si la GH stimule la croissance, elle ne la conditionne pas : l'hypophysectomie expérimentale, tout comme l'insuffisance anté-hypophysaire, laissent subsister une croissance de base très ralentie, mais certaine.
- que si la GH est bien sécrétée par l'hypophyse tout au long de la vie, son action sur la croissance ne semble pas s'exercer pendant les toutes premières années, l'arrêt de croissance des nains hypophysaires ne s'observant guère avant l'âge de 3-4 ans.
- que l'action de la GH ne se limite pas aux os longs, mais s'étend encore aux os de membrane, au niveau desquels elle n'est plus limitée par la soudure des cartilages, ce dont témoigne l'acromégalie.

Quant au mécanisme exact de cette accélération de croissance, il n'est pas encore élucidé. Résulte-t'elle d'une action locale, osseuse, ou n'est-elle que la conséquence des lointains effets métaboliques ? Sans doute s'agit-il en fait d'un processus polyvalent, la stimulation générale des processus de synthèse protidique fournissant les matériaux supplémentaires réclamés par la stimulation des processus locaux d'élaboration osseuse.

VI - AUTRES ACTIONS

D'autres actions ont été reconnues à la GH :

- action anti-infectieuse découverte par SELYE, relevant à la fois d'une stimulation du tissu lymphoïde, et d'une exagération de la prolifération conjonctive ; donc en somme action pro-inflammatoire.

- action pathogène : elle exalterait les réactions allergiques et anaphylactiques.

- rôle indispensable à la croissance mammaire, en corrélation avec les hormones surrénales et sexuelles et la prolactine (HADFIELD, LYONS).

- Enfin, au même titre qu'elle stimule la croissance des tissus jeunes, la GH jouerait peut-être un rôle favorisant dans le développement du cancer. Et HEUNEMAN a dû dans un cas de craniopharyngiome interrompre le traitement par la GH qui semblait accélérer le développement tumoral.

MISE EN JEU DE LA SECRETION

La régulation de la sécrétion de GH est encore du domaine de l'hypothèse. Il est probable, mais non prouvé que, comme pour les diverses stimulines hypophysaires, c'est l'hypothalamus qui règle la sécrétion de GH par les cellules éosinophiles.

Quant aux facteurs déclenchant cette sécrétion, ils ne sont pas connus. Citons seulement comme hypothèse de travail les travaux de SREBNIK qui montre une diminution des taux de GH intra-hypophysaire chez des rats soumis à des régimes dépourvus de protéines.

INTERACTIONS DE LA G.H.

La multiplicité des effets de la GH lui fait occuper une place de choix dans la régulation des différents métabolismes où elle interfère avec la plupart des autres sécrétions hormonales, soit en synergie, soit en antagonisme.

Nous rappellerons brièvement quelques hypothèses concernant des interactions directes de la GH :

1) Son rôle hypothétique de stimulant de la sécrétion de Glucagon.

Pour CAVALLERO, même l'action de la GH sur la croissance se ferait par l'intermédiaire du Glucagon. Il appuie ses dires sur le fait que le Glucagon entraîne la croissance des souris naines (par insuffisance hypophysaire congénitale), au même titre que la GH. Mais d'autres auteurs n'ont pas confirmé ces résultats.

2) Ses relations avec une hypothétique Parotine.

Pour le Japonais ITO, la parotide sécréterait une hormone dont les effets seraient identiques à la GH et celle-ci n'agirait qu'en tant que stimuline déclenchant la sécrétion de Parotine. Mais IMAMICHI et ETO nient l'existence même de la Parotine.

Nous insisterons par contre, parce que susceptibles d'applications thérapeutiques, sur les travaux de LI concernant les interactions hormonales de la GH sur le plan particulier de la croissance osseuse.

Déjà SMITH en 1933 avait montré que l'administration simultanée de thyroxine augmentait l'activité de la GH. Etudiant les effets de différentes préparations hormonales sur l'élargissement du cartilage de conjugaison du rat hypophysectomisé, LI constate dans un premier temps :

- que la GH administrée chez un rat hypophysectomisé thyroïdectomisé n'est suivie d'aucun effet.

- que chez le rat seulement hypophysectomisé :
  . l'injection de GH seule provoque une croissance modérée du plateau tibial.
  . l'injection de GH plus Thyroxine provoque un e croissance beaucoup plus importante.
  . cependant que l'injection de thyroxine seule n'est suivie d'aucun effet.

Il en conclut donc :

- que l'action simultanée de la thyroxine est indispensable à l'action de la GH.

- que, chez le rat hypophysectomisé, la thyroïde atrophiée continue à sécréter une petite quantité de thyroxine, permettant une action réduite de la G.H.

Etudiant dans un second temps les interactions GH-ACTH-Thyroxine, il constate que l'association d'ACTH inhibe fortement l'action de la GH, mais que cet antagonisme est levé par l'administration simultanée de thyroxine.

Néanmoins, selon LANG et WILHELMI, de petites doses de corticoïdes seraient nécessaires à l'action osseuse de la GH.

Dans des études récentes, FRANCOIS et BERTRAND, travaillant sur le nain hypophysaire de notre observation, ont étudié les effets métaboliques de ces diverses associations hormonales. Les résultats obtenus furent trop peu significatifs pour permettre une conclusion valable dans un sens ou dans l'autre.

SPECIFICITE D'ESPECE DE LA G.H.

Ces multiples effets de la GH, si prometteurs au stade de l'expérimentation animale, ne furent cependant retrouvés que très irrégulièrement chez l'homme. En fait, ce n'est qu'avec de très fortes doses (100 à 150 mgr par jour), qu'on put obtenir quelques résultats métaboliques, attribués d'ailleurs par certains à des contaminations hormonales. Quant à l'action sur la croissance, elle ne fut jamais retrouvée.

C'est à KNOBIL et GREEP en 1956 que revient le mérite d'apporter la première explication de ces faits discordants par la mise en évidence de la spécificité d'espèce de la GH. Travaillant à partir de l'important matériel simiesque mis à leur disposition à la suite de la préparation du vaccin antipoliomyélitique SALK, ils démontrèrent que chez le singe hypophysectomisé, l'administration de GH obtenue à partir d'hypophyses de singe était suivie d'un intense effet de rétention azotée, alors que les préparations obtenues à partir d'hypophyses de porc ou de boeuf étaient totalement inactives.

Depuis 1958, date des premières observations de nanisme hypophysaire traité par la GH d'origine humaine (RABEN, HITCHINGS), de nombreux travaux (HENNEMAN, IHKOS, LUFT et GEMZELL, GERSHBERG, BECK, ESCAMILLA, SHEPARD, ENGEL, FRANCOIS et BERTRAND), vinrent prouver de façon irréfutable que chez l'homme, l'administration de GH humaine et d'elle seule, était suivie d'effets analogues à ceux retrouvés chez l'animal par la GH bovine.

Tous mettent l'accent sur :

- les modifications rapides du métabolisme protidique (effet de rétention azotée net et proportionnel à la dose injectée ; diminution de l'urée sanguine apparaissant dès les 24 premières heures suivant la première injection de GH ; diminution de l'urée urinaire ; diminution du taux des acides aminés du plasma).

- les modifications plus lentes du métabolisme lipidique : diminution du cholestérol sanguin ; augmentation du taux des acides gras non estérifiés.

- les modifications beaucoup plus discrètes et variables selon la dose injectée de la glycémie, la tolérance au glucose et le taux des cétones sanguins.

- les modifications plus contingentes du métabolisme phosphocalcique : augmentation de l'excrétion calcique dans un premier temps ; rétention calcique ultérieurement.

- enfin l'accélération de la croissance qui, chez le nain hypophysaire jeune, passe de 2cm par an à 1 à 2cm par mois.

Ainsi était bien prouvée l'action de la GH chez l'homme, et la spécificité d'espèce. Restait à déterminer la cause de cette spécificité.

Pour HUTCHINGS, il s'agit d'un phénomène très général d'ordre immunologique : la production d'anti-corps en réponse à l'introduction d'une protéine étrangère agissant comme antigène et la neutralisation de cette dernière par l'anticorps anti-hormone. En fait, bien que la GH se révèle douée de puissantes propriétés antigéniques (READ), cette théorie a le grand tort de ne pas tenir compte du caractère immédiat de l'inactivité hormonale, alors qu'on sait que l'apparition d'un anticorps quel qu'il soit, nécessite toujours un délai d'au moins 10 jours.

Aussi lui préfère-t-on actuellement l'hypothèse de LI et PAPKOFF qui repose sur de solides arguments physico-chimiques : en 1956 en effet, ces auteurs prouvèrent qu'il y avait de grandes différences physico-chimiques entre les GH des différentes espèces animales, celle du boeuf en particulier ayant un P.M. presque double de celle des primates. Ils démontrèrent de plus que les trois GH de boeuf, de singe et d'homme étaient actives chez le rat et même qu'à poids égal, les GH des primates l'étaient deux fois plus que la GH bovine.

D'où l'hypothèse de LI selon laquelle les molécules de GH possèdent un noyau actif identique dans les différentes espèces, mais enrobé et masqué par un complexe protéique plus ou moins important et différent pour chaque espèce. Le rat posséderait les enzymes capables de désintégrer l'hormone jusqu'à obtention du noyau actif, mais non l'homme.

Des études physico-chimiques plus poussées prouvèrent que la GH était une holoprotéine de PM = 27 100 chez l'homme, alors qu'il

est de 24 000 pour le singe et de 46 000 pour les bovidés. La molécule est constituée de 17 acides aminés, dont les proportions et l'agencement structuraire différent selon les espèces : la molécule de GH bovine serait ainsi constituée par une chaîne polypeptidique ramifiée en trois branches, alors que celle des primates serait une chaîne polypeptidique linéaire.

La première application pratique de cette hypothèse est faite par FORSHAM qui traite par la chymotrypsine la GH d'origine bovine et obtient un produit qui serait actif chez l'homme. Ces travaux demandent confirmation, mais c'est sans doute dans cette voie que réside l'avenir de l'utilisation de la GH en thérapeutique, l'insuffisance et les difficultés de production de GH humaine en limitant par trop l'emploi.

L'A.C.T.H.

Polypeptide composé de 39 acides aminés et dont le poids moléculaire est de 4 540, elle peut être selon EZRIN et SWANSON sécrétée à la fois par les cellules bêta et gamma de l'anté-hypophyse.

Son rôle est des plus importants puisqu'elle est responsable de la plupart des activités de la cortico-surrénale.

I - ACTION DIRECTE SUR LA SURRENALE

Si l'action globale, classique, de l'ACTH réside en une stimulation de la cortico-surrénale, en fait les découvertes récentes concernant en particulier l'Aldostérone et son mécanisme de sécrétion nous obligent à distinguer nettement :

- la sécrétion des glucorticoïdes et des androgènes
- la sécrétion des minéralocorticoïdes

A) Effet sur la sécrétion des glucocortidoïdes et des androgènes

Il est certain, abondamment prouvé par des faits cliniques, biologiques et expérimentaux sur lesquels nous ne reviendrons pas.

Plusieurs points par contre méritent d'être élucidés ;

1- La question du point d'attaque de l'hormone.

Il semble s'effectuer au niveau des toutes premières synthèses du métabolisme des corticoïdes, en particulier au niveau de la transformation Cholestérol-Delta 5 Prégnénolone et Delta 5 Prégnénolone-Progestérone. Plutôt qu'en une stimulation directe, l'action de l'A.C.T.H. consisterait en une levée de l'inhibition apportée par l'acide ascorbique et l'ATP à la synthèse de ces précurseurs.

2- Le caractère de l'action stimulante.

Il est double, comportant à la fois :

- une action très fine de régulation de la sécrétion surrénalienne en fonction des besoins de l'organisme
- et une action déterminante par laquelle l'ACTH se révèle indispensable à l'activité sécrétrice de la glande.

A l'inverse de l'administration prolongée d'ACTH qui entraîne une hypertrophie de la surrénale, portant essentiellement sur la zone fasciculée de la corticale, son insuffisance chronique entraîne une atrophie de la surrénale dont le poids peut être diminué de moitié. Histologiquement, cette atrophie porte exclusivement sur la corticale, et à l'intérieur de celle-ci sur les couches réticulée et fasciculée dont il ne subsiste que quelques nids cellulaires, tandis que la glomérulée est relativement épargnée (MOLL et VOGEL). La question n'est toutefois pas résolue de savoir si cette atrophie est le fait de la seule privation stimulinique, réalisant en somme une atrophie de non usage, ou si au contraire elle ne résulte pas de l'insuffisance d'un facteur trophique surrénalien sécrété par l'hypophyse, parallèlement à l'ACTH mais différent d'elle.

B) Effet sur la sécrétion des minéralo-corticoïdes

S'il est bien certain que l'ACTH possède, par l'intermédiaire de l'hydrocortisone et surtout de la Corticostérone, stéroïde à double potentialité d'effets, une discrète action de type Aldostérone, s'il est certain également que par l'intermédiaire de l'hydrocortisone, elle possède une action sur le métabolisme hydro-électrolytique bien différent de l'Aldo-stérone, la question ici posée est en fait de savoir si l'ACTH influence ou non la sécrétion de l'Aldostérone.

Bien que certains travaux apportent une note apparemment discordante (augmentation de la sécrétion d'Aldostérone sous l'influence d'extraits post-hypophysaires : GIROUD, BAULIEU ; - effondrement de l'aldostéronurie après hypophysectomie isolée : DAVIS),

il semble actuellement établi à la suite des travaux de FARRELL que la sécrétion d'Aldostérone par la glomérulée n'est pas influencée par l'hypophyse. Elle serait sous la seule dépendance d'une neuro-hormone diencéphalique, la glomérulotropine, ou A.R.F. (aldostérone releasing factor) sécrétée par des centres étagés tout le long du tronc cérébral et sensibles, soit aux variations de la volémie (BARTTER), soit aux variations de la natrémie (FARRELL) . Cette glomérulotropine ne possèderait aucune action ACTH (FARRELL), tout comme l'ACTH ne posséderait aucune action glomérulotropique (STACHENKO et GIROUD). Pour ROSS néanmoins, l'ACTH conserverait un rôle trophique général sur l'ensemble des structures cortico-surrénaliennes.

II - ETUDE DE QUELQUES ACTIONS METABOLIQUES INDIRECTES DE L'ACTH

Ne pouvant reprendre ici l'étude complète des actions indirectes exercées par l'ACTH par l'intermédiaire de la surrénale, nous nous limiterons à quelques notions parmi les plus récentes ou les plus importantes en matière de pathologie hypophysaire chez l'enfant.

A) Action androgène

Si cette action ne revêt physiologiquement que peu d'importance chez le garçon où la sécrétion testiculaire d'androgènes l'emporte de beaucoup sur la sécrétion surrénalienne, elle revêt par contre une importance extrême chez la fille où la surrénale représente pratiquement la seule source d'androgènes. L'ACTH semble donc seule responsable chez elle des phénomènes pubertaires communs aux deux sexes : apparition de la pilosité sexuelle, de la séborrhée, poussée de croissance, développement musculaire.

B) Action sur le métabolisme glucidique

L'action d'ensemble, par l'intermédiaire des glucocorticoïdes, est hyperglycémiante et diabétogène, donc parallèle à celle de la GH.

En fait, cette action est beaucoup plus complète et plus profonde que celle de la GH et partiellement opposée à elle. Elle relève en effet d'un double mécanisme :

- diminution de l'utilisation périphérique des sucres, par laquelle elle entre en synergie avec la GH et en antagonisme avec l'Insuline.

- surtout action néoglycogénétique, parallèle à l'action sur le métabolisme protidique (augmentation du catabolisme, diminution de l'anabolisme),

par laquelle elle entre en antagonisme foncier avec la GH en détournant les radicaux protéîques vers la glycogénèse.

C) Action sur le métabolisme de l'eau

Bien que le rôle diurétique de l'anté -hypophyse ait été entrevu depuis longtemps, le mécanisme de cette action ne s'est précisé que progressivement à la lumière de travaux récents.

Cliniquement en effet, on connaît la possibilité de régression d'un diabète insipide quand le processus pathologique causal, après avoir détruit le lobe postérieur, envahit à son tour le lobe antérieur (HANN, SIMMONDS, JACOBY, E. HERMANN, etc....). Le malade de notre observation personnelle en est un exemple de plus. Chez ces malades, l'administration de Cortisone ou d'ACTH réveillent le diabète insipide.

Expérimentalement, on sait que l'hypophysectomie postérieure entraîne un diabète insipide d'autant plus intense que le lobe antérieur est plus complètement respecté (CAMUS et ROUSSY, RICHTER, FISHER, INGRAM et RANSON). C'est sans doute la raison pour laquelle les diabètes insipides expérimentaux créés par section de la tige ou destruction de l'hypothalamus sont plus complets que ceux réalisés par simple hypophysectomie postérieure ; ils disparaissent d'ailleurs par hypophysectomie totale ultérieure (KELLER, NOBLE et HAMILTON, BIGGART et ALEXANDER), pour réapparaître sous l'effet d'injections d'extraits anté-hypophysaires. Enfin, la résection du seul lobe antérieur provoque chez le rat oligodipsie et oligurie (PENCHARZ, HOPPER, et RYNEARSON), et inversement l'injection d'extraits de lobe antérieur entraîne un important effet diurétique (TELL et CUSHING, BAUMANE et HARINE, KELLER, ROUSSY....)

La découverte déjà ancienne de certains troubles du métabolisme hydrique dans l'Addison (MARANON, COLLAZO, 1935), celle plus récente des effets diurétiques de la cortisone pouvant entraîner un "diabète insipide-like syndrome" (SIREK et BEST, WINTER, SINGLE), la constatation clinique de diabètes insipides guéris par la surrénalectomie, celle d'une éosinopénie et d'une déplétion de la zone corticale fasciculée chez le rat après surcharge hydrique (BAISSET), mettent en évidence l'importance de l'ACTH dans cette activité diurétique anté-hypophysaire, importance qui l'oppose d'une part à l'hormone antidiurétique à l'échelon hypophysaire, d'autre part à l'Aldostérone à l'échelon surrénalien.

Cette action semble résulter d'un triple mécanisme :

- glomérulaire : elle augmente la filtration glomérulaire (MILLS et THOMAS)

- tubulaire : elle diminue la réabsorption tubulaire de l'eau tout en augmentant par contre la réabsorption du Sodium (GAUNT, JUSTIN-BESANCON et LAMOTTE, COREY et BRITTON), cette action étant peut-être due à une inactivation périphérique de l'H.A.D. (GAUNT).

- hypothalamique : DINGMAN et DESPOINTES ont en effet montré que les glucocorticoïdes inhibent la sécrétion hypothalamique de l'HAD.

Enfin DECOURT joint à cette action rénale une action beaucoup plus générale par laquelle les glycocorticoïdes provoqueraient un déplacement de l'eau cellulaire vers l'ensemble des espaces extra-cellulaires.

Il est encore impossible pour le moment d'établir de rapport précis entre cette action diurétique, rapportée classiquement à l'hydrocortisone, et celle d'une nouvelle hormone corticale isolée par WETTSTEIN en 1959 au cours de syndromes de DEBRE-FIBIFER, la 3 bêta 16 alpha dihydroxy-allo-prégnane qui, elle, provoquerait une augmentation de diurèse et une augmentation de la natriurie et qui répondrait à l'ACTH.

D) Action sur les métabolismes endocriniens

Par l'intermédiaire des corticoïdes, l'ACTH influe sur le métabolisme des différentes hormones. L'étude de cette action, complexe, n'est actuellement ébauchée que pour la thyroïde. S'il est classique en effet de retenir à la Cortisone une action freinatrice sur la sécrétion de TSH, parallèle à la frénation de l'ACTH (THORN, 1950), l'action essentielle semble bien en fait être surtout stimulatrice de la fonction thyroïdienne, s'exerçant à un double échelon : thyroïdien par stimulation de la synthèse et de la livraison des hormones thyroïdiennes ; tissulaire en potentialisant l'action périphérique de la thyroxine (HILL, FREISS, GOLDENBERG).

Une insuffisance surrénale secondaire pourra être responsable de certaines anomalies rencontrées lors de l'exploration thyroïdienne (abaissement léger du MB, PBI subnormal, fixation d'iode 131 plutôt augmentée), indépendamment de tout trouble de la sécrétion de TSH.

III - REGULATION DE LA SECRETION D'ACTH

Cette question a déjà été étudiée avec la "physiologie générale de l'hypophyse". Nous ne ferons que rappeler le double mécanisme régulateur envisagé :

- régulation purement endocrinienne, hypophysaire, sous l'influence des taux de corticoïdes et peut-être d'ACTH circulants. Et nous mentionnerons ici la frénation de la sécrétion d'androgènes surrénaliens par la Cortisone (WIKLINS, 1950).

- régulation nerveuse, hypothalamique, plus complexe et plus fine, par l'intermédiaire du CRF.

LA THYREOSTIMULINE ou T.S.H.

C'est une glucoprotéine dont la sécrétion, classiquement attribuée aux cellules bêta de l'anté-hypophyse, pourrait selon EZRIN et SWANSON, être également sous la dépendance des cellules gamma.

Elle détermine et contrôle la sécrétion thyroïdienne.

1- ACTION DIRECTE SUR LA THYROIDE

Elle est actuellement bien connue et nous ne ferons qu'en dégager les données essentielles :

1) Elle stimule l'activité fonctionnelle de la glande

C'est une action de stimulation globale, comportant classiquement :

- augmentation de la captation des iodures par la glande
- augmentation de la vitesse de synthèse des hormones par l'épithélium thyroïdien,
- augmentation de la protéolyse de la thyréoglobuline, de la libération dans le plasma des hormones thyroïdiennes et de la déshalogénation des tyrosines stockées.

Son effet final est l'augmentation du taux sanguin des hormones thyroïdiennes :

- thyroxine surtout (tétra-iodo-thyronine), sécrétée à la dose moyenne de 0,3 mgr par jour et qui dans le sang, serait liée à une protéine de transport du groupe des alpha-globulines, la TBP (thyroxine-binding-protéine).

- 3, 5, 3 tri-iodo-thyronine, Di-iodo-thyronine et peut-être aussi Di-iodo-tyrosine, d'activité minime ou nulle.

L'action stimulatrice de la TSH s'effectue vraisemblablement par un processus de stimulation enzymatique, et tout se passe comme si la TSH était effectivement consommée par le parenchyme thyroïdien au cours de son action.

2) Cette activité fonctionnelle se double d'une action morphologique.

- Elle tend à augmenter le volume du corps thyroïde et sa vascularisation.

- Histologiquement, elle provoque l'hypertrophie de l'épithélium et la vacuolisation de la colloïde.

A de très fortes doses seulement, correspondant à un seuil de 60 unités-cobaye d'ARON, l'hypertrophie épithéliale s'accompagne d'une activité mitotique inhabituelle.

3) La théorie des seuils différentiels.

Cette notion de seuil d'activité mitotique nous introduit à la conception d'une pluralité possible des seuils en fonction de chaque activité hormonale.

Des travaux récents (JEFFERIES) ont en effet montré qu'un hypopituitarisme fruste pouvait fort bien s'accomoder d'une captation d'iode normale, alors que les dosages hormonaux traduisant les vitesses de synthèse et d'élimination étaient franchement diminués, ce qui conduit à admettre que les opérations ultimes de synthèse hormonale exigent un seuil stimulinique plus élevé que les opérations simples de captation des iodures.

Nous verrons plus loin l'interprétation différente donnée par MORNEX, PEYRIN, BERGER, à propos du malade de notre observation qui présentait un taux d'iode protéique total normal mais un taux d'Iode hormonal très diminué, trouble parfaitement curable par la TSH.

4) A cette action thyroïdienne s'ajoute classiquement un effet exophtalmiant.

En fait, selon des travaux récents (DOBYNS, BRUNISH), cet effet serait dû à un facteur exophtalmiant spécial, sécrété par l'hypophyse, parallèlement à la TSH mais différent d'elle.

II - ACTIONS INDIRECTES PAR L'INTERMEDIAIRE DE LA THYROIDE

Classiquement, l'administration de TSH produit les mêmes effets que l'administration de thyroxine, à condition que la thyroïde soit intacte.

En fait, si cette affirmation reste valable, il convient d'y apporter deux réserves :

a) Seuls les effets métaboliques, périphériques sont identiques. L'effet primaire de la TSH (stimulation de la thyroïde, effet exophtalmiant) fait place à une action diamétralement opposée de la thyroxine qui freine la sécrétion de TSH.

b) Ces effets métaboliques ne se constatent qu'au début d'une cure de TSH. Ils disparaissent si les injections sont poursuivies plus de 7 à 10 jours, cet effet étant rapporté à l'apparition d'anticorps hormonaux. La TSH est en effet douée de propriétés antigéniques particulièrement puissantes (READ et STONE).

Nous limiterons cette étude à deux sujets qui nous semblent particulièrement intéressants :

- l'action sur les métabolismes hormonaux
- l'action sur le métabolisme de l'eau.

A) L'action sur les métabolismes hormonaux

De même que les corticoïdes retentissent sur le fonctionnement thyroïdien, les hormones thyroïdiennes influent sur le métabolisme des corticoïdes.

1- Il est classique depuis les études de de GENNES, BRICAIRE et GUILLON, DECOURT, MICHARD, LOUCHARD et MORIN, CHAPTAL, de signaler que l'insuffisance thyroïdienne s'accompagne d'un taux bas de Stéroïdes urinaires, avec absence ou très forte diminution de la réponse à l'ACTH. Ces faits étaient interprétés comme étant la résultante d'un véritable hypocorticisme secondaire à l'insuffisance thyroïdienne puisque curable par les extraits thuroïdiens.

Inversement, DECOURT signale que l'hyperthyroïdie entraîne habituellement une élévation des 17-OH-CS urinaires, cependant que le taux des 17-CS reste normal. Le test à l'ACTH exagère encore cette dissociation. Mais les épreuves de frénation hypophysaire font chuter correctement à la fois 17-OH-CS et 17 CS.

L'hormone thyroïdienne se voyait donc attribuer une propriété nouvelle, celle de stimuler la sécrétion surrénalienne et plus particulièrement celle des glycocorticoïdes.

2- Cependant WILLIAMS, CHRISPELLE et PARSON, DECOURT, WILKINS et MIGEON, BERTRAND montrent que, tant dans le myxoedème que dans l'hyperthyroïdie, aux anomalies des stéroïdes urinaires correspondaient des taux plasmatiques le plus souvent normaux. De plus, les études de la survie de l'hydrocortisone injectée montrent une accélération de son élimination au cours de l'hyperthyroïdie, et une diminution au cours du myxoedème.

D'où la conclusion que le mécanisme responsable des anomalies constatées résidait, non pas au niveau de la synthèse mais du catabolisme du Cortisol. Par analogie avec d'autres anomalies rencontrées au cours du myxoedème congénital (déficience de la glycuro-conjugaison de la Bilirubine : BERNHEIM), on pense que l'hormone thyroïdienne interviendrait au stade de la conjugaison hépatique. Pour HOWARD et MIGEON, elle agirait en fait sur la transformation de l'hydrocortisone en son métabolite inactif, la tétra-hydrocortisone, puisque ce corps injecté à des myxoedémateux, disparaît à la même vitesse que chez le sujet normal.

Quoiqu'il en soit, les effets de cette anomalie sont atténués par un mécanisme compensateur : freination de l'ACTH dans le myxoedème, hyper ACTH dans l'hyperthyroïdie, et tout revient dans l'ordre avec le traitement du dysfonctionnement thyroïdien.

3- Cette action de l'hormone thyroïdienne, pour prouvée qu'elle soit, n'explique cependant pas tout :

- de GENNES, BRICAIRE, DECOURT signalent que le myxoedème peut s'accompagner d'un hypocorticisme clinique curable par la thyroxine.

- BERTRAND rapporte l'observation d'un malade de JEUNE, porteur d'un myxoedème athyréotique, et qui présentait des taux très bas de corticoïdes plasmatiques, remontant bien d'ailleurs sous ACTH.

- Inversement, HOWARD et MIGEON rapportent l'observation d'un myxoedémateux qui présenta un véritable syndrome cushingoïde curable par l'extrait thyroïdien.

Si cette dernière observation est explicable par une anomalie des mécanismes de régulation de l'ACTH (le malade ayant été antérieurement hypophysectomisé), l'hypocorticisme authentique d'origine myxoedémateuse ne peut pas être expliqué par la seule anomalie d'élimination stéroïde, et on en revient à la première hypothèse soulevée, celle d'une insuffisance de production, d'un véritable myxoedème surrénalien.

Pour hypothétique qu'elle soit, cette idée n'en est pas moins féconde : depuis longtemps déjà, l'hypothèse avait été soulevée que le retard de croissance du myxoedémateux était peut-être dû en partie à une insuffisance de production de GH, le métabolisme hypophysaire étant ralenti comme le métabolisme général sous l'influence de la privation thyroxinienne. Appliquée à l'ensemble des fonctions endocriniennes, ce mécanisme permet enfin de donner une explication possible à certains syndromes polyendocriniens d'interprétation particulièrement délicate (pseudo-pan-hypopituitarisme).

B) L'action sur le métabolisme de l'eau.

Il est classique de signaler l'oligurie et l'opsiurie au cours de l'insuffisance thyroïdienne, clinique ou expérimentale, tout comme de rapporter au moins en partie le myxoedème cutané à une exagération de la teneur de la peau en eau. Le trouble n'en reste pas moins modéré, fait certainement intervenir bien plus qu'une viciation pure du métabolisme hydrique, et ne saurait être assimilé entièrement aux anomalies franches révélées par l'épreuve de l'eau dans certains cas de myxoedème, analogues en tous points à celles constatées au cours de l'insuffisance surrénalienne. MOSES et SOFFER interprétaient ce trouble comme spécifique du myxoedème hypophysaire. En fait les mêmes anomalies ont été rencontrées au cours de myxoedèmes thyroïdiens authentiques (HUBBLE, CRISPELL), et la constatation d'une telle anomalie ne permet absolument pas de préjuger de l'origine primitive ou secondaire de l'insuffisance thyroïdienne.

L'observation de STRAUSS qui rapporte la disparition d'un diabète insipide humain lors de l'apparition d'un myxoedème est enfin à rapprocher des cas de diabète insipide guéris par insuffisance antéhypophysaire ou surrénalienne surajoutée.

De tels faits permettent de supposer que le trouble du métabolisme de l'eau est peut-être du à une insuffisance surrénalienne secondaire au myxoedème par diminution de la synthèse de l'ACTH ou des corticoïdes.

C) Signalons enfin pour en terminer avec ces interactions thyro-cortico-surrénales que l'hormone thyroïdienne augmente les besoins tissulaires en corticoïdes, ce qui explique sans doute les dangers du traitement thyroxinique au cours de l'insuffisance anté-hypophysaire, l'insuffisance d'ACTH ne parvenant pas à faire couvrir cette augmentation de besoins par la surrénale.

REGULATION DE LA SECRETION DE TSH

Moins bien connue que celle de l'ACTH, elle semble néanmoins relever d'un processus analogue.

Classiquement en effet, l'hypophyse réagit à toute diminution des taux d'hormones thyroïdiennes et sans doute des iodures circulants par une exagération de la sécrétion de TSH. Inversement, l'hyperthyroxinémie freine la sécrétion de TSH.

Les travaux récents de SZENGOTHAI et MESS qui montrent la non apparition du goitre expérimental par carence iodée après destruction hypothalamique chez le rat, ceux de YAMADA et GREER qui montrent un blocage de la sécrétion thyroïdienne après injection intra-hypothalamique de thyroxine, prouvent que l'hypothalamus et plus spécialement les noyaux médians de l'habénula joue dans la sécrétion de TSH un rôle analogue à celui qui lui est attribué dans la sécrétion de l'ACTH.

Là encore, la régulation se situerait à un double échelon :

- régulation hypophysaire assurant les réactions rapides de la sécrétion de TSH aux variations des taux d'hormones thyroïdiennes circulantes.
- régulation nerveuse, plus fine et aussi plus lente, sensible à des influences beaucoup plus variées, corticales en particulier.

Pour certains auteurs enfin (HALMI, MORNEX), la captation thyroïdienne de l'Iode serait régie par un mécanisme autonome de "feed-back", à l'échelon de la cellule thyroïde, en fonction de la déplétion iodée de la thyroïde secondaire aux processus de synthèse hormonale.

LES GONADOSTIMULINES

Ce sont chimiquement des glycoprotéines, sécrétées par les cellules basophiles, et plus spécialement pour ROMEIS, les cellules delta.

Bien qu'ARON admette l'unicité de l'action gonadostimulinique, les différences d'action n'étant qu'une question de dose, la majorité des auteurs considèrent qu'il existe en fait deux gonado-stimulines :

- la F.S.H. (hormone folliculo-stimulante)

- la LH (hormone lutéostimulante) ou ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormon)

- auxquelles il convient d'ajouter la LTH (hormone lutéotrophique) ou Prolactine.

Si les hormones sexuelles tiennent sans doute une place de premier plan dans la différenciation sexuelle du foetus, leur rôle est pratiquement nul pendant toute l'enfance proprement dite. Elles ne retrouvent leur importance, et avec elles les stimulines gonadiques, qu'au moment précis où se termine l'enfance pour faire place à l'adolescence, c'est-à-dire la puberté.

C'est l'hypophyse qui, par l'intermédiaire de ses gonadostimulines, est responsable de la puberté. Le rôle de ces hormones est actuellement bien connu et nous n'en ferons qu'un bref rappel :

1) FSH est responsable :

- chez la fille de la croissance ovarienne dont l'aboutissement est la formation du premier follicule.

L'action conjointe de LH est néanmoins indispensable pour entraîner la maturation du follicule, l'ovulation et la sécrétion d'oestrogènes responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires et du déclanchement de la menstruation.

- chez le garçon du développement des tubes séminifères et de l'établissement de la spermatogénèse, conjointement avec les androgènes.

2) LH est à son tour responsable :

- chez la fille du déclanchement de l'ovulation et de la formation du corps jaune.

- chez le garçon du développement des cellules interstitielles de LEYDIG et par là même de la sécrétion d'androgènes testiculaires.

Cette sécrétion, parallèle chez le garçon à celle des androgènes surrénaliens, suffit à rendre compte chez lui de l'apparition de tous les phénomènes pubertaires secondaires.

Chez la fille par contre, si le développement des seins, des petites lèvres, du vagin, de l'utérus et des trompes est bien sous la dépendance directe des oestrogènes et par là même des gonadostimulines, par contre l'apparition de la pilosité sexuelle, de la séborrhée, la poussée de croissance pubertaire et le développement musculaire, tous phénomènes qui appartiennent également à la puberté masculine, sont liés à la sécrétion surrénalienne d'androgènes, probablement sous la seule dépendance de l'ACTH.

3) La Prolactine enfin semble n'agir que chez la fille qui lui doit le maintien en activité du corps jaune et la sécrétion par celui-ci de la Progestérone. Elle est par ailleurs responsable de l'établissement de la lactation chez la femme enceinte.

La très délicate régulation des hormones sexuelles féminines responsables du déterminisme de la menstruation, n'intéresse qu'indirectement le pédiatre.

Par contre, le mécanisme de déclanchement de la puberté est pour lui une question de la plus haute importance. Il s'agit malheureusement d'une question encore pleine d'inconnues et pour laquelle nous ne disposons que de deux données certaines :

- le rôle indispensable de l'hypophyse, par les gonadostimulines.

- le rôle non moins indispensable de l'hypothalamus dont l'action s'effectue par l'intermédiaire de l'anté-hypophyse. Cependant, pour MARKEE, SAWYER, la LH serait sécrétée directement par l'hypothalamus, sans intervention de l'hypophyse.

Au delà, il n'est guère possible d'émettre que des hypothèses :

- tant dans le mécanisme de la commande hypothalamo-pituitaire, probablement neuro-sécrétoire.

- que dans les facteurs déclenchant la mise en jeu du développement pubertaire (stimulation directe sous l'influence de la maturation tissulaire par exemple, ou au contraire levée d'une inhibition).

HORMONES POST-HYPOPHYSAIRES

Elles sont au nombre de deux :

- l'hormone anti-diurétique (HAD), ou Vasopressine

- l'ocytocine.

L'HORMONE ANTI-DIURETIQUE.

C'est un polypeptide de poids moléculaire relativement faible (600 à 2 000), constitué de 8 acides aminés agencés en cycle ouvert sur lequel vient se brancher une chaine latérale (du VIGNEAUD et SANGER).

Elle contribue à la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique.

Son action fondamentale se situe au niveau du rein : elle régit la réabsorption facultative de l'eau au niveau de la partie distale du tube contourné et probablement aussi du tube collecteur. Bien que pour certains auteurs, elle possède également une action inhibitrice sur la réabsorption sodique, le caractère actif, anti-osmotique de cette action aqueuse suffit à faire de l'HAD un facteur d'hyper-osmolarité urinaire, et par voie de conséquence, de dilution plasmatique. L'HAD possède donc une action strictement opposée à l'effet diurétique de l'hydrocortisone dont le mécanisme d'action réside au moins en partie en une

inhibition de l'HAD.

A cette action primordiale rénale s'ajoutent peut-être d'autres actions secondaires : action sur la sécrétion sudorale analogue à l'action rénale (HANKISS) ; action sur la perméabilité cellulaire qu'elle augmenterait (LEMAIRE).

Quant à l'action sur la contraction des muscles lisses (artérioles et intestin), elle serait plus une action pharmacodynamique que physiologique, car l'hypophysectomie postérieure n'entraîne pas de chute significative de la T.A.

Sa mise en jeu fait intervenir ;

- un organe récepteur, comprenant les osmo-récepteurs de VERNEY, situés dans le territoire d'irrigation de la carotide interne, sensibles aux variations de la pression osmotique, et peut-être des volo-récepteurs, sensibles aux variations de la volémie (LEMAIRE).

- un organe effecteur, grâce auquel la post-hypophyse répond à toute hyperosmolarité par une augmentation de la sécrétion d'HAD, à toute hypo-osmolarité par une diminution de cette sécrétion.

Rappelons que pour les classiques, cet organe effecteur ne comprend que la post-hypophyse, le rôle du tractus hypothalamo-pituitaire étant réduit à celui d'agent de liaison chargé de transmettre soit les informations reccueillies par les osmo-récepteurs, soit les ordres donnés par les noyaux supra-optiques en fonction de ces informations.

Pour les modernes au contraire, (théorie de la neuro-sécrétion), ce sont les corps cellulaires des noyaux supra-optiques qui sécrétent l'hormone. Celle-ci est acheminée par la voie du tractus hypothalamo-pituitaire jusqu'à la post-hypophyse où elle est stockée et peut-être partiellement transformée avant d'être déversée dans la circulation générale.

Signalons, par rapport à l'adulte, la grande sensibilité de l'enfant, surtout jeune, à une altération même minime, des mécanismes de sécrétion d'HAD, du fait d'une sécrétion hormonale relativement moins importante, et d'une moindre sensibilité du tube distal à l'ADH.

L'OCYTOCINE

De composition très proche de l'ADH, elle n'en diffère que par la nature de deux acides aminés, la leucine et l'isoleucine qui sont remplacés par la phénylalaline et le lysine. Son action élective sur la contraction utérine et l'éjection de lait des seins, lui ôte bien de son intérêt en pathologie infantile.

AUTRES HORMONES HYPOPHYSAIRES

D'autres hormones d'importance secondaire sont sécrétées par l'hypophyse :

1) L'hormone stimulant lés mélanocytes ou M.S.H. (Mélanocyte Stimulating Hormone).

Mise en évidence par SMITH et ALLEN en 1916, dénommée Intermédine par ZONDEK et KROHN, puis Hormone mélanophore ou mélano-expansive, elle est responsable de l'hyperpigmentation qui accompagne l'hypersécrétion d'ACTH au cours de l'insuffisance surrénalienne primitive.

Si ses liaisons avec l'ACTH sont indiscutablement très étroites, leur nature même est discutée :

- identité des deux hormones pour JOHNSON et HOGBERG, SULMAN).
- dualité hormonale, mais sécrétion concomittante (MORRIS, LI, LERNER, SULMAN).
- dualité hormonale, mais avec la réserve que l'ACTH possède en propre une petite action mélanophoro-stimulante (THING).

2) Le facteur érythropoiétique

Découvert par EVANS, il se présente pour FLAKS, CARNOT

DEFFLANDRE comme une hromone sécrétée par l'anté-hypophyse et capable de stimuler l'érythropoïèse par action directe sur la moelle osseuse.

Pour JACOBSON néanmoins, c'est le rein qui sécréterait l'érythropoïétine, l'hypophyse agissant par l'intermédiaire de l'ACTH pour stimuler cette sécrétion.

3) Le facteur exophtalmiant.

Cette question a déjà été envisagée avec l'étude de la TSH.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (personnelle)

Réf : FRANCOIS R. et coll., Pédiatrie 1960.

M. Michel, garçon âgé de 9 ans à son admission à la Clinique Médicale Infantile (Professeur M. BERNHEIM) le 16/7/1958.

ANTECEDENTS

Pas d'antécédents héréditaires particuliers. Le père et la mère sont néanmoins plutôt petits (162 cm l'un et l'autre).

Il est le deuxième enfant d'une famille de 7. Ses frères et soeurs sont de taille normale et en bonne santé.

Lui-même est né à terme, pesant 3 500 gr. L'accouchement a été normal et l'enfant s'est developpé normalement jusqu'à l'âge de 2 ans 1/2.

HISTOIRE CLINIQUE

1) A débuté en janvier 1951, à l'âge de 2 ans 1/2, par l'apparition brutale d'un diabète insipide : une nuit, l'enfant se lève, boit un demi-litre de vin environ, et sa mère le trouve ivre le lendemain matin, mais non comateux. Depuis, il se met à boire, et une polyurie s'installe (plusieurs litres par jour environ) mais la mère n'a jamais mesuré ni la diurèse ni les quantités exactes de boissons absorbées. Il y a 4 ans, fut institué à domicile un traitement avec injections de Post-hypophyse retard, 15 unités 2 fois par semaine. Avec cette dose, l'enfant semblait équilibré, buvant et urinant normalement.

2) Cependant, parallèlement à l'amélioration du diabète insipide, les parents constatèrent un ralentissement progressif de la croissance depuis 3 ans, surtout net ces 18 derniers mois où l'enfant ne prit que 3cm.

- 6/12/56 (8 ans 2 mois) : 107 cms
- 18/9/57 (8 ans 11 mois) : 108 cms
- 9/4/58 (9 ans 6 mois) : 109 cms

3) L'enfant se plaint parfois de céphalées, mais ne vomit pas. Il n'a jamais présenté de troubles de l'équilibre ni de la vision, mais aucun examen ophtalmologique ne fut pratiqué.

EXAMEN

1) Le retard de croissance, évident, est précisé par l'étude du morphogramme :

- Taille : 111 cms (5 ans 9 mois)
- Poids : 21 kgs 500
- Envergure : 113 cm
- Rapport SS/SI : 58/55 = 1,05 (soit 8 ans 1/2)
- Périmètre cranien : 51,5 cm
- Périmètre thoracique : 56 cm
- Tour de ventre : 51 cm

Soit au total :

- âge chronologique : 9 ans 9 mois
- âge statural : 5 ans 9 mois
- âge osseux : 4 à 5 ans (sans signes de dysgénésie épiphysaire).

2) La morphologie générale de l'enfant est celle d'un Nanisme harmonieux, l'aspect celui d'un enfant de 5 à 6 ans. Son faciès est encore très poupin avec élargissement de la base du nez, le menton est fuyant ; son corps est potelé, son ventre proéminent, ce n'est pas le corps d'un enfant de 10 ans. Mains et pieds sont normaux de taille et d'aspect.

Il existe de plus un état génital infantile : si les bourses sont bien développées, les testicules sont en place mais petits, il n'y a pas de poils pubiens ; la prostate est très petite, non perçue au TR ; les seins ont des auréoles très pâles quoique larges.

3) Enfin il existe des signes cliniques d'hypothyroïdie fruste : le faciès est un peu bouffi, la queue du sourcil peu fournie. Il existe une certaine adiposité sur la poitrine, les fesses, le bas ventre. On est frappé par la pâleur des muqueuses et des téguments ; on note une tendance nette à la frilosité et à la constipation. De plus, on remarque l'aspect endormi de l'enfant qui est très calme, un peu apathique ;

il manque d'entrain, parle peu, ses mouvements sont lents, il ne court ni ne s'amuse comme les autres enfants de son âge.

4) L'examen clinique est par ailleurs négatif : aucun signe neurologique ; foie et rate non perçus ; examen cardiovasculaire négatif : TA à 11,5/7. Il n'existe ni xanthomes cutanés, ni lacunes craniennes à la palpation.

5) Quant à la diurèse, elle est à l'entrée de 0,6 à 1 litre par jour, mais l'enfant est encore sous l'effet d'une injection de Post-hypophyse retard pratiquée au début du mois. La diurèse oscillera les jours suivants entre 1 et 2 litres par jour.

EXAMENS RADIOLOGIQUES (Dr. BRET)

1) La radiographie de profil du crâne et l'agrandissement radiologique (en foyer fin) de la selle turcique de profil objectivent un agrandissement pathologique du diamètre de la selle. Celle-ci présente une dilatation circulaire qui lui donne un aspect "ballonné" caractéristique : distension du plancher dont le dessin reste net, peut-être même souligné malgré l'usure progressive qui l'a peu à peu refoulé. Absence d'émoussement des clinoïdes antérieures et du tubercule antérieur (qui est même densifié et épais). Intégrité relative de la paroi postérieure dont le versant antérieur se trouve cependant légèrement redressé, sans qu'il en résulte une "ouverture" très anormale de la selle. Par ailleurs, il n'y a pas d'images de calcifications juxta ni intra-sellaires. Le point particulier est la présence d'une structure osseuse tapissant l'aire de la selle turcique, sauf à sa partie antérieure, limitée en haut par un bord curviligne depuis le sommet des clinoïdes postérieures jusqu'à la racine du tubercule antérieur qu'une petite dépression en forme de gouttière échancre à sa partie antérieure. Ce rebord constitue avec le fond de la selle une image de double contour (stade majeur d'un double fond).

Sur les tomographies, les coupes sagittales et paramédianes, mais surtout les coupes frontales pratiquées de demi en demi centimètre à partir de 7 cm du plan cutané frontal, rendent mieux compte du processus pathologique. Le socle de la selle n'est plus une "plateforme horizontale ou en dos d'âne, mais présente une dépression cupuliforme. Bien que l'érosion intéresse à première vue de face toute la largeur du plancher de la selle, le point déclive se situe à gauche du plan sagittal médian, et il existe une mince structure osseuse persistant sur les berges latérales de la selle. C'est cette paroi latérale refoulée et amincie qui est responsable de l'image notée plus haut sur la radio de profil.

La hauteur de cette paroi latérale s'explique mal à première vue, la selle se trouvant habituellement ouverte sur les côtés, même quand il existe une apophyse clinoïde moyenne ou un pont interclinoïdien. Il est probable que le refoulement de cette paroi a du se produire à un stade où la selle était à peine creusée : il semble bien en effet s'agir d'une paroi osseuse amincie, et non d'une coque calcifiée.

En conclusion, l'examen radiotomographique objective un aspect de distension pathologique de la selle turcique à prédominance latérale gauche. L'absence d'émoussement des clinoïdes antérieures et l'intégrité relative de la paroi postérieure, limitant l'ouverture supérieure de la selle, réalisent l'aspect ballonné classique. Celui-ci, joint à l'absence de calcifications juxta ou intrasellaires, évoque un processus néoformatif intrasellaire d'évolution lente (adénome chromophobe vraisemblable).

2) L'encéphalographie gazeuse est pratiquement normale et ne révèle aucune image suspecte de néoformation supra-sellaire pouvant justifier une ventriculographie (Dr. MANSUY).

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

Pratiqué à plusieurs reprises, (Docteur POMMIER), il montre :

- AV : - OD = 10/10
  - OG = 10/10

- TACR : 25 mm Hg des deux côtés
  C.V. - à droite : normal
  - à gauche : au blanc et au rouge, rétrécissement concentrique à 20° (sans valeur étant donné l'âge de l'enfant).

ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME

Pratiqué à deux reprises à 8 mois d'intervalle, il montre un tracé normal (Dr. COURJON).

EXAMENS BIOLOGIQUES

1) L'insuffisance en G.H. est probable du fait des caractères particuliers du Nanisme.
Le bilan phosphocalcique est sensiblement normal :

- CA = 99 mgr/litre (ionisé : 45)
- P = 44 mgr
- Phosphatases : I.U.B.

2) L'insuffisance surrénale secondaire est mise en évidence par :

a- La disparition apparente du diabète insipide : depuis l'entrée dans le service, l'enfant ne reçut plus aucune injection d'ADH et sa diurèse s'est maintenue entre 1 200 et 1 800 cc par jour en moyenne. Par contre, l'injection pendant 4 jours de 20 unités d'ACTH retard intra-musculaire fit passer la diurèse de 2 à 4 1 550 le cinquième jour, provoquant à nouveau un diabète insipide.

b- Une épreuve de charge en eau (test de Kepler), franchement perturbée avec oligurie et opsiurie, la contre-épreuve étant assurée par l'action de l'ACTH. En effet, après ingestion de 750 cc d'eau : l'élimination n'est que de 205 cc dans les 4 heures suivantes, soit 27 % ; elle passe à 695 cc après 20 unités d'ACTH retard IM pendant 4 jours, soit 90,2 %.

c- Le dosage des corticoïdes urinaires (17 CS et 17 OHCS) montre un taux constamment à la limite inférieure de la normale, entre 0 mgr60 et 1 mgr par 24 heures.

d- Le dosage des 17-hydroxycorticoïdes plasmatiques par la méthode de SAMUELS et NELSON montre des taux situés dans les moyennes basses des chiffres normaux trouvés dans le laboratoire : 6,7 microgr/100 cc de plasma en moyenne sur 5 examens successifs.

e- L'épreuve de stimulation à l'ACTH révèle l'intégrité fonctionnelle de la surrénale :

. la perfusion IV de 25 unités d'ACTH en 6 heures montre une courbe ascensionnelle normale, quoiqu'un peu basse des taux de corticoïdes plasmatiques (0h : 5,9 - 2h : 10,2 - 4h : 23,2 - 6h : 37).

. l'injection IM pendant 4 jours de 20 unités d'ACTH montre une élévation franche des taux des 17 OHCS urinaires qui passent de 0,75 mgr à 7,8 mgr/24h.

f- Par ailleurs :

. l'ionogramme est normal
. la N.F. ne montre pas d'anémie, mais une éosinophilie à 3 %
. la glycémie à jeun est à 1,09 et la sensibilité à l'insuline est normale.

3) L'insuffisance thyréostimulinique

Evoquée par l'aspect clinique, cependant que le cholestérol

est à 1,80, elle est révélée par l'étude du métabolisme de l'Iode radio-actif (Professeur BERGER).

a) Avant TSH :

- les examens habituels pratiqués à trois reprises montrent des résultats peu significatifs :
- fixation à la 24e heure : - 62 %,-50 %, -36 %.
- élimination urinaire : - 35 %,- 34 %,- 44 % de la dose en 24 heures.
- fraction protéique marquée du sérum : -0,25 %, -0,63 % de la dose par litre de sérum à la 24e heure.
- Par contre, l'étude chromatographique des protéines iodées montre :
  . l'absence d'iotyrosines
  . la présence de traces de thyroxine
  . la présence prédominante d'un composé organique iodé insoluble dans le butanol.

b) Après TSH : (10 unités Rowland Parkes pendant 4 jours)

- le PBI passe de 4 à 13 gammas.
- la fixation thyroïdienne est augmentée : 69 % à la 24e heure.
- l'iode protéique radio-actif passe à 1,65 %
- surtout, il est cette fois extractible à 98 % par le butanol, et les chromatographies montrent la présence exclusive d'Iodures et de Thyroxine.

4) Le taux de FSH est inférieur à 5 unités-souris, taux normal avant la puberté.

THERAPEUTIQUE

L'absence de signes oculaires, l'absence d'anomalies à l'encéphalographie gazeuse font repousser l'indication opératoire et pratiquer un traitement radiothérapique dont l'enfant reçoit 3 800 r en radiothérapie profonde, à la fois par champs fixes et par cyclothérapie.

EVOLUTION ULTERIEURE

L'enfant a été revu plusieurs fois.

L'évolution staturale a été la suivante :

- avant le diagnostic : - Déc. 56 : 107 cm
  - sept. 57 : 108 cm
  - avr. 58 : 109
  - juil. 58 : 111
  - janv. 59 : 113
  - janv. 60 : 118
  - nov. 60 : 118

Si en 4 ans, il n'a pris que 11 cms, il en a pris 5 au cours des 20 mois qui ont suivi le traitement, sans qu'on puisse pour autant en tirer des conclusions.

L'état génital reste strictement inchangé.

Les examens ophtalmologiques ont toujours été normaux et les radiographies du crâne successives n'ont révélé aucune modification de l'image antérieure.

L'enfant va bien cliniquement et n'a reçu aucun traitement endocrinien.

Il a été vu la dernière fois le 13/11/60, âgé de 12 ans et est reparti chez lui avec cette fois un traitement associant :

- ACTH retard, 25 mgr : une injection par semaine
- Extrait thyroïdien : 2,5 cgr. 3 fois par jour
- Méthyl Testostérone : 1 glossette de 10 mgr par jour.

OBSERVATION 2

Réf. BIAGINI R., Rassegna di Studi Psychiatrici, 1957.

M... Clara, adressée le 15/10/51 à la Clinique Pédiatrique de Sienne, âgée de 12 ans.

ANTECEDENTS :

- Pas d'antécédents familiaux. Une soeur en bonne santé.

- Personnellement, l'enfant n'a présenté que deux crises convulsives survenues à l'âge d'un mois à l'occasion d'un processus broncho-pneumonique. Son développement a toujours été normal.

HISTOIRE CLINIQUE

- Il y a 4 mois : apparition de céphalées rétro-orbitaires lancinantes, durant plusieurs heures et se répétant presque chaque jour.

- Il y a 3 mois : apparition d'un syndrome polyurodypsique (1500 à 2000 cc d'urines par jour).

- Parallèlement : apparition de troubles généraux : d'abord petite inappétence, puis anorexie rebelle et amaigrissement.

- L'enfant n'a jamais présenté de troubles visuels.

EXAMEN

1) Enfant d'état général médiocre, présentant une paleur discrète, une peau élastique, finement plissée, un peu sèche.

Le tissu adipeux est peu développé mais de distribution normale. Hypotonie et hypotrophie des masses musculaires. Comportement psychique normal.

2) L'examen viscéral est négatif : la T.A. est à 11,5/6, il n'y a pas de troubles neurologiques. La thyroïde est normale. Il existe une pilosité pubienne et axillaire de type féminin.

3) Examens biologiques :

- Examen d'urines :

  . Diurèse par 24 heures : entre 1 000 et 1 500 cc.

  . Densité : max. 1 015. Min : 1007

  . épreuve de dilution avec 800 cc d'eau
  - densité minima = 1 002
  - élimination totale : 1280 cc en 4 heures.

  . épreuve de concentration : densité max. 1018

  . examen cyto-chimique : négatif.

- Numération-Formule : petite anémie hypochrome (3 700 000 GR, VG = 0,81). Formule leucocytaire normale : pas d'éosinophile.

- Glycémie : 0,97 ‰.

- Dosages hormonaux :

. 17 CS : 8,05 mgr/24 h.

. 11 oxy : 4,2 mgr.

. phénolstéroïdes : 200 gammas

. Pregnandiol : 1,2 mgr/24h.

4) Examen ophtalmologique :

- AV = - OD = 2/50
- OG = 5/50 à peine

- CV : - à gauche : amputation totale du champ temporal
- à droite : diminution de la vision du champ temporal. Scotome central total.

- FO : papilles à bords nets, vaisseaux congestifs. Pâleur du secteur temporal de l'oeil droit.

5) Radiographies du crâne :

Sutures visibles. Légère accentuation des empreintes digitales fronto-pariétales.

Selle turcique très élargie, l'agrandissement portant surtout sur le diamètre antéro-postérieur. Importante décalcification du dorsum sellae avec destruction des apophyses clinoïdes postérieures. Sinus sphénoïdal normalement pneumatisé.

INTERVENTION le 20-10-54 :

Celle-ci ne fut donc décidée que trois ans après le premier examen, la séméiologie dans l'intervalle étant restée inchangée, en particulier du point de vue oculaire et radiologique.

Craniotomie transfrontale. La découverte difficile de la région hypophysaire montre une tumeur à point de départ hypophysaire, à développement surtout antérieur, comprimant le chiasma optique. Après incision de la capsule, on peut en aspirer une partie. La capsule n'a pas été mobilisée car ce geste semblait dangereux. Hémostase et sutures.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Après coloration à l'hématoxyline-éosine, l'étude histologique montre au niveau de tous les fragments examinés la présence d'un tissu néoplasique de structure assez uniforme.

La majorité des éléments cellulaires est représentée par des cellules de petite dimension, juxtaposées, à limites nettes en général. Le noyau est central, arrondi, très intensément coloré, avec un réseau chromatinien serré. Le protoplasme est pâle, très clair, donnant à la cellule un aspect semi-vésiculeux, sauf en quelques rares endroits où il est discrètement éosinophile. Au niveau des plages les plus caractéristiques, il est de forme arrondie, cerné par une fine membrane.

Dans certains endroits, ces éléments sont mêlés plus ou moins intimement à d'autres cellules présentant un aspect cytoplasmique identique, et un noyau allongé, en bâtonnet, mais toujours intensément coloré.

Il n'y a jamais de signes de malignité : les mitoses en particulier sont rares et toujours normales.

Enfin, dans chaque secteur, on trouve plusieurs capillaires de type endocrinien.

Aucun aspect de formation glandulaire n'a été trouvé. Il n'existe ni nécrose, ni hémorragies, ni formations kystiques.
Donc : adénome chromophobe de l'hypophyse.

EVOLUTION ULTERIEURE

1) Un CV pratiqué un mois après l'intervention montrait la persistance du déficit temporal gauche. L'oeil droit par contre est totalement aveugle.

2) Un bilan complet est effectué le 2-2-55, soit trois mois après l'intervention :

- les examens biologiques montrent la persistance d'une petite anémie hypochrome sans autres troubles.

- L'examen neurologique montre une exagération des réflexes tendineux avec clonus de la rotule bilatéral. Légère adiadococinésie. Légère dysmétrie bilatérale.

- Examen ophtalmologique :

. AV : - OD : 2/50
- OG : 5/50

. CV : hémianopsie bitemporale complétée par la perte de la majeure partie des deux champs nasaux inférieurs.

. FO : inchangé.

- Radiographie du crâne

Pas de modification du diamètre de la selle. Mais présence d'une structure osseuse dense barrant l'aire de la selle turcique.

- On fait 4 200 r sur la région hypophysaire

3) Nouveaux examens oculaires les 10-3-55 et 10-4-55 : inchangés.

4) Pendant toute cette première période post-opératoire, l'enfant va bien, ne présente ni céphalées, ni vomissements, Puis fin Avril, aggravation rapide, avec hyperthermie, somnolence, vomissements, céphalées.

Décès le 28-4-55 (soit 10 mois après l'intervention).

OBSERVATION 3

Réf : - JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P. Sem. Hop. Paris, 1950.
- KLOTZ H.P., GUIOT G., Bul. Mém. Soc. Méd. Paris, 1950.
- JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P. Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951.
- JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P., SIKORAV H., Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951.
- KLOTZ H.P., communication personnelle
- GUIOT G., communication personnelle

Garçon de 18 ans observé pour la première fois en 1950.

HISTOIRE CLINIQUE

L'enfant s'est développé normalement jusqu'à 9-10 ans, âge auquel se sont fixés sa taille et son psychisme.

Il a reçu pendant des années des extraits thyroïdiens sans grand résultat.

EXAMEN

Il existe un nanisme évident :

P = 33 kgs, T = 1,26

Soit : âge chronologique : 18 ans
âge statural : 8-9 ans
âge osseux : 8 ans

Ce nanisme s'accompagne d'infantilisme : OGE infantiles, absence de pilosité axillaire et pubienne, absence de libido.

Il existe des signes certains d'hypothyroïdie:

- aspect général myxoedémateux avec peau infiltrée, langue épaisse, hypothermie habituelle à 36°3
- existence de signes radiologiques de dysgénésie épiphysaire.
- hypercholestérolémie à 3g50
- MB à -8 %
- fixation d'iode 131 minime (10 % de la dose ingérée).

Néanmoins, l'apparition tardive du syndrome, sa relative résistance à l'opothérapie thyroïdienne, le fait que le psychisme, bien qu'un peu retardé, reste vif et éveillé, font suspecter l'origine hypophysaire qui est affirmée par les constatations suivantes :

- troubles du métabolisme glucidique avec : hypoglycémie de base constante entre 0,80 et 0,88 ; hyperglycémie alimentaire et adrénalinique modérées ; et surtout hypersensibilité à l'insuline.
- éosinophilie trouvée une fois à 6 %, une autre à 8 %.
- déficience des différentes stimulines hypophysaires prouvée directement ou indirectement par :

. les 17 CS bas : 3 mgr.

. les FSH bas : moins de 5 unités souris

. la TSH abaissée : moins de 20 unités cobaye

- anomalies de la selle turcique qui est franchement ballonnée, creusant légèrement dans le sinus sphénoïdal, sans modifications de ses contours.

- Cependant, l'examen ophtalmologique est négatif, et une nouvelle épreuve au radio-iode pratiquée après une série de 12 injections de Thyréostimuline ne montre pas d'augmentation de la fixation par rapport au précédent test.

INTERVENTION le 8-3-1950 (Docteur G. GUIOT)

Volet frontal droit. Découverte de la région opto-chiasmatique. Le diaphragme sellaire bombe très nettement, verant au contact des bords internes des nerfs optiques. Incision longitudinale du diaphragme sellaire. Curettage complet de la cavité sellaire jusqu'à ce que l'on ait partout le contact des parois osso-dure-mériennes de la selle turcique. Certains des fragments que l'on retire ont un aspect francheme nt adénomateux, granuleux ; d'autres semblent plus gris, ressemblant à de la substance grise cérébrale : drainage, sutures.

A la fin de l'intervention, le malade fait un choc impressionnant avec chute de la tension à 0, pâleur, nez froid. On fait Pitressine, Strychnine, Solucamphre, Pressyl. La transfusion est pratiquée et 10 minutes après l'injection de sang par la jugulaire, la tension est de nouveau à 12.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La structure trabéculaire de l'hypophyse normale est très remaniée et, sur des plages étendues, a complètement disparu. Il persiste une trame conjonctive assez lâche ébauchant de grandes alvéoles à contours incomplets. Dans ces alvéoles, les cellules sont généralement de taille très augmentée par rapport à la normale et, pour la plupart d'entre elles, le protoplasme a perdu ses limites précises et se présente sous forme d'une masse cytoplasmique, faiblement granuleuse et légèrement éosinophile. Les noyaux de ces cellules sont volumineux et montrent souvent un nucléole apparent. Il s'agit d'un véritable tissu adénomateux ou en voie de transformation adénomateuse car il persiste de place en place des cellules éosinophiles à protoplasme granuleux qui sont probablement le reliquat du tissu hypophysaire normal.

En certains endroits, la structure glandulaire est mieux conservée et rappelle, bien qu'imparfaitement, le tissu hypophysaire normal sans toutefois que l'on y retrouve les trois types cellulaires classiques.

A noter que, malgré les précautions prises pour le prélèvement et la fixation immédiate dans le Zenker, des plages importantes du tissu adénomateux examiné montrent des phénomènes régressifs et des altérations diffuses dont l'origine ne peut être déterminée et qui peut-être, préexistaient à l'intervention.

Conclusion : Aspect d'Adénome chromophobe dont il est impossible de préciser la variété.

EVOLUTION AU COURS DES QUATRE MOIS SUIVANTS :

Les suites opératoires furent simples. On ne pratiqua pas de Radiothérapie post-opératoire.

Le malade ne reçut pour tout traitement que 20 unités par jour d'hormone somatotrope CHOAY pendant un mois du milieu du 3e mois au milieu du 4e mois.

Pendant cette période de 4 mois, les taux de FSH restèrent strictement identiques à ce qu'ils étaient avant l'intervention, la taille ne se modifia pas, et il n'apparut pas de diabète insipide. Par contre, les troubles du métabolisme glucidique et les tests thyroïdiens subirent des variations intéressantes sous l'influence du traitement par la Somathormone :

1) Une première période avant traitement fut en effet caractérisée :

- d'une part par des tests thyroïdiens toujours identiques bien que le taux de TSH fut passé à 40 unités cobaye ;
- d'autre part par l'exagération des perturbations des tests dynamiques portant sur la glycémie : aplatissement de la courbe d'hyperglycémie alimentaire et exagération de l'hypoglycémie insulinique, cependant que la glycémie de base reste stable à 0,80.

2) L'institution du traitement par l'hormone somatotrope aboutit aux résultats suivants :

- amélioration sensible du fonctionnement thyroïdien avec augmentation de la fixation d'iode marqué à 18 % et diminution du cholestérol à 2 gr par litre.

- abaissement progressif de la glycémie de base avec apparition de malaises.

- apparition progressive d'adynamie, prostration, hypothermie, hypotension à 8 et effondrement des 17 CS à 0,68 mgr.

- Ces troubles cèdent dès l'interruption du traitement.

Les auteurs interprètent ces faits comme résultant d'une importante contamination du produit utilisé par de la TSH, et les rapprochent de la nocivité reconnue des extraits thyroïdiens employés seuls dans les myxoedèmes hypophysaires avec insuffisance surrénale et qui semblent aggraver cette insuffisance surrénale.

BILAN QUATORZE MOIS APRES L'INTERVENTION

Le malade reste un grand invalide endocrinien avec une fatigabilité et une hypotension importante, et la nécessité impérieuse, vitale d'une hormonothérapie continue comportant :

- extrait thyroïdien : 2,5 à 5 cgr per os

- désoxycorticostérone : 5 mgr injectables tous les deux jours

- méthyltestostérone ; 25 mgr en glossettes tous les deux jours.

Il a grandi de 6cm (T = 1,32m) en 10 mois, ce qui semble imputable au traitement par la testostérone.

L'hypothyroïdie persiste inchangée (Cholestérol : 3 gr20 ; fixation du radio-iode : 12 %).

La déficience surrénalienne s'affirme par des valeurs de 17 CS pratiquement nulles, l'absence de réponse à l'ACTH et la tendance permanente à l'hypoglycémie.

L'évolution fut d'ailleurs troublée par l'apparition, alors que le malade avait interrompu de lui-même tout traitement depuis quinze jours, d'un accident d'insuffisance surrénale aiguë qui le fit réhospitaliser d'urgence le 1-2-51. Le tableau clinique et biologique était typique (coma, collapsus extrême, hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie). Par contre l'ECG montrait des altérations de type ischémique, en désaccord avec les altérations habituellement rencontrées lors des hyperkaliémies, qui régressèrent ultérieurement et furent interprétées comme un signe de souffrance myocardique relevant de perturbations métaboliques complexes. Le malade présenta de plus au 3e jour du traitement par la Cortisone un accès aigu maniaque qui régressa avec l'interruption du traitement cortisonique.

ETAT ACTUEL (novembre 1960)

Le malade va bien à condition de suivre une thérapeutique substitutive ininterrompue. Celle-ci comporte actuellement :

- extrait thyroïdien per os : 0,05 par jour
- hydrocortisone per os : 10 mgr tous les deux jours
- syncortyl : un implant de 200 mgr tous les 5 mois environ
- traitement discontinu par l'hormone mâle

Il a cependant refait une nouvelle décompensation en 1959 du même type que la précédente.

Sa taille est de 1m44. Depuis 1951, il a donc pris 12 cm en 9 ans, soit 1,3 cm par an.

Son psychisme reste assez infantile bien qu'il ait actuellement 29 ans.

En dépit du traitement androgénique, aucune pilosité n'est apparue sur le visage.

OBSERVATION 4

Réf. observation inédite dûe à l'obligeance de Monsieur le Docteur GUIOT (Paris).

Danièle R., née le 9-4-1945, hospitalisée en juin 1960, âgée de 15 ans.

AFFECTION ACTUELLE :

L'enfant n'a jamais présenté le moindre stigmate pubertaire, mais présenterait depuis un certain temps des bouffées de chaleur à peu près mensuelles.

Elle présente un retard staturo-pondéral important, sans qu'on puisse préciser à quel âge la croissance s'est ralentie. En un an, elle n'a pris que 2,5 cm mais pas de poids. Un traitement prescrit à domicile, (extrait thyroïdien : 4 cgr 20 jours par mois ; Sté-

randryl : 10 mgr par semaine ; vitamine B 12) depuis près de 6 mois n'a eu aucun effet.

Depuis quelques mois enfin, l' enfant présente des céphalées et une baisse de l' acuité visuelle. Des radiographies du crâne et un examen ophtalmologique ont révélé récemment les anomalies qui motivent l' hospitalisation.

EXAMEN

1) Examen général

- Retard pondéro-statural : P = 34 kg 100, T = 1m47.
- Psychisme infantile, mais éveillé.
- Pâleur café au lait
- Enfin impubérisme avec : aménorrhée primaire, absence presque complète de développement mammaire, vulve infantile. Seuls quelques rares poils axillaires et pubiens sont apparus au cours de ces derniers mois.
- Examen viscéral négatif : TA = 9/5.

2) Examen neurologique :

Paralysie faciale gauche très nette, de type central. Hémiparésie gauche, prédominant au membre supérieur. Pas de Babinski, mais réflexes un peu plus vifs à gauche.

3) Examen ophtalmologique

- A.V. : OD= moins de 1/10 OG = 4/10
- parésie du droit interne droit responsable d'une diplopie intermittente.
- CV : hémianopsie bitemporale typique
- FO : les papilles ont peu de choses et l'atrophie est trop discrète pour expliquer la diminution de l'acuité visuelle.

4) Examens biologiques

- N.F. : petite anémie oscillant entre 3 600 000 et 4 000 000. Pas de leucopénie et formule normale mais présence par intermittence d'une petite éosinophilie à 5 %.
- Diurèse normale, même après régime sans sel.
  Iono urinaire : - Na = 2 m Eq/l -K = 11 m Eq/l.

- VS et urée normales.

- Glycémie à jeun normale.
  Epreuve d'hyperglycémie provoquée : -0,85, -1,30, -1,40, -1,10, -0,85.

- Phosphorémie : 39 mgr %.

- PL : 5 éléments par mm3, mais hyperalbuminorachie à 1,60 %.

5) Examens endocriniens :

a- Thyroïde :
  . Cholestérol : 2,15 %.
  . fixation thyroïdienne très basse de l'iode radio-actif :
    -6 % à la 2e heure, - 12 % à la 4e , -20 % à la 6eme.

b- Surrénales :
  . 17 CS totaux entre 0,8 et 1,3 mgr/24h.
  . 17 OH (Porter et Silber) : entre 0,6 et 0,7/24h.
  . épreuve à l'ACTH : la seule perfusion I.V. de 25 mgr d'ACTH suffit à faire passer les 17 CS à 4, 1mgr et les 17 OH à 5,7 mgr.

c- FSH : entre 5 et 10 U.S.

6) Examens radiologiques :

- Thorax, poignets, rachis cervical : normaux.

- Radios du crâne et tomos de profil de la selle turcique : Accentuation notable des impressions digitiformes. Enorme selle turcique avec usure très importante de la lame quadrilatère. Pas de calcifications.

- Encéphalo gazeuse : énorme tumeur basale amputant la moitié antérieure du troisième ventricule et déformant le plancher de la corne frontale droite à sa jonction avec le corps ventriculaire.

- Artériographie droite : injection d'une énorme tumeur occupant la région interne et profonde de l'hémisphère droit, s'étendant de la selle turcique à la région frontale. Méningiome ?

7) Electro-encéphalogrammes :

- le 28-6-60 (Dr. MATHIS)

Bouffées lentes sinusoïdales observées en fin d'examen, qui semblent en rapport avec une hyperpnée spontanée, corollaire des manifestations anxieuses.

En dehors de cette perturbation transitoire, pratiquement pas d'anomalies.

- le 19-7-60 (Dr. ARFEL)

Le tracé est caractérisé par l'existence d'une proportion importante de bradyrythmes, prédominant au niveau de la ligne médiane, dans ses 2/3 antérieurs. Est notable également l'importance de la réaction à l'hyperpnée, faisant apparaître des modifications habituellement liées à l'atteinte des "structures basales".

Il existe parfois des figures lentes survenant électivement à droite mais aucun foyer précis n'est observé.

INTERVENTION le 29-8-1960 (Dr. GUIOT)

Sous A.G. (Mme DOUSSET).

Incision temporo-temporale. Volet frontal droit. Le cerveau est tendu et congestif. On ponctionne la corne frontale. L'évacuation liquidienne permet de soulever discrètement le lobe frontal pour descendre au chiasma ; mais on n'a pas la place de faire quoique ce soit par cette voie. On décide donc d'aborder la tumeur par voie trans-fronto-calleuse et l'on fait en pré-coronale une topectomie pour arriver en profondeur dans la corne frontaleun peu en avant du trou de Monro. La tumeur apparaît très rouge, relativement ferme. On décide d'en prélever un fragment pour examen extemporané. La tumeur est saisie avec la pince large et avec les ciseaux. On sectionne le pôle supérieur de cette tumeur. C'est alors que commencent les difficultés car le coup de ciseaux a ouvert des vaisseaux artériels qui donnent avec la force et la violence d'une carotide. L'hémostase est péniblement obtenue, mais par compression. Dès que la pression est supprimée, l'hémorragie reprend. On est amené ainsi à enlever progressivement la tumeur car il n'y aurait pas moyen de faire l'hémostase avant que cette tumeur ne soit enlevée. Mais pour cela il paraît nécessaire de faire une petite lobectomie frontale droite de façon à découvrir l'ensemble de la tumeur qui part de l'intérieur de la selle pour aller rejoindre en augmentant de volume comme un ballon de Montgolfier, la région ventriculaire. Tout cela se fait sous une inondation sanguine impressionnante. Chaque excision de tumeur se traduit par une nouvelle hémorragie violente. L'enfant perdra 5 litres de sang qui sera compensé, heureusement, par Madame DOUSSET. On a finalement raison de l'hémorragie après avoir clipé ou coagulé un grand nombre de vaisseaux

angiomateux. Certains d'entre eux appartiennent peut-être au système normal des vaisseaux cérébraux, mais il est difficile de les identifier.

Finalement, on rentre dans la selle turcique où l'on pratique encore un évidement. Il reste un dernier fragment tumoral dont on ne pourra avoir l'hémostase que par de longues coagulations locales.

On suture la dure-mère. On met un drain et l'on termine l'intervention en doutant fortement que l'enfant puisse survivre à une pareille spoliation sanguine.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Pas d'aspect de cranio-pharyngiome. Je pense qu'il s'agit d'une formation tumorale, sans que je puisse préciser la variété exacte. On observe une vascularisation marquée avec des plages hémorragiques.

Réponse sur coupes à la paraffine : L'étude des fragments montre des images que j'interprèterais le plus volontiers comme étant celles d'un adénome chromophobe constitué par des cellules de types variés souvent claires. La vascularisation est très marquée. On observe des zones hémorragiques.

SUITES OPERATOIRES

- bonnes dans l'immédiat, marquées seulement le premier jour par une hypothermie profonde, et les jours suivants par de petits épisodes confusionnels intermittents et des irrégularités tensionnelles.

L'enfant reste sous traitement corticothérapique (Cortisone et Syncortyl) commencé la veille de l'intervention.

La diurèse restera toujours sensiblement normale.

Premier lever au 20e jour.

Le 7-9-60, une PL montre une diminution nette de l'albuminorachie qui n'est plus qu'à 0,75.

Le 17-9-60, un EEG de contrôle, (Dr. ARFEL) montre un ralentissement global du tracé, mais surtout important à droite. Sur la région frontale et sur la partie adjacente de la ligne médiane s'inscrivent des figures lentes polymorphes. L'état vigile est précaire.

Le 2-10-60, l'enfant présente une poussée fébrile avec signes méningés cliniques.

La PL montre une réascension de l'albuminorachie à 2 gr pour 17 éléments lymphocytaires.

Le 13-10-60, l'enfant est toujours raide. De plus, à l'hémiparésie gauche persistante vient de se surajouter une monoplégie crurale droite.

PL : 5 éléments, alb : 2,80.

Le 14-10-60 : apparition rapidement progressive d'un état de collapsus majeur avec perturbations biologiques intenses (Iono : - Na = 200 mEq, K = 3 mEq, - Cl : 146 mEq, - RA = 47 vol.), irréversibles malgré une réanimation vigoureuse.

Apparition d'un coma, de phénomènes convulsifs de type tétanique, d'un épanchement pleural.

Des EEG montraient :

- le 15-10-60 : tracé de coma, altéré de façon diffuse, avec une prédominance droite des anomalies. Les possibilités réactionnelles sont nulles. Tracé de type III de très mauvais pronostic.

- le 17-10-60 : grande désorganisation polymorphe du tracé, avec réactivité proche de O. Absence de toute corrélation cortico-respiratoire. L'aggravation est importante depuis le tracé du 15 octobre.

Finalement hyperthermie et décès le 17-10-1960.

OBSERVATION 5 (inédite : Dr. M.R. KLEIN)

Réf/ - LEPINTRE J., KLEIN M.R., MASSELIN S. et SCHWEISGUTH O. Annales de Pédiatrie, 1959, p. 2822.
- KLEIN M.R., communication personnelle
- SCHWEISGUTH O., communication personnelle

Fille de 12 ans hospitalisée en 1942.

ANTECEDENTS

- une arrière-grand-mère maternelle est devenue subitement aveugle à 62 ans.
- Ses parents sont en bonne santé.
- Elle-même n'a jamais été malade. Sa scolarité est normale.

HISTOIRE CLINIQUE

Depuis deux à trois mois, l'enfant présente une baisse de l'acuité visuelle, dont on s'est inquiété qu'il y a un mois. L'enfant reçoit depuis cette date, à la suite d'une consultation ophtalmologique un traitement local et général (Calcium).

Depuis une semaine, l'enfant commence à voir de moins en moins, à tâtonner, et depuis 3 ou 4 jours, elle ne distingue plus rien.

Ces signes oculaires ont évolué parallèlement avec des céphalées apparues il y a 4 à 5 mois. D'abord rares, surtout post-prandiales, elles sont actuellement plus fréquentes, réveillant l'enfant la nuit, mais restent calmées par l'Aspirine. Leur siège est assez variable : essentiellement temporal droit ou rétro-orbitaire, beaucoup plus rarement gauche. Il y a 10 jours enfin, elle a présenté des douleurs des membres et du rachis. Elle n'a jamais présenté de vomissements.

EXAMEN (2-4-52)

- Examen général négatif. A noter seulement l'écoulement d'une goutte de lait par le mamelon droit.
  Examen neurologique également négatif.
- Examen oculaire :
  . motricité extrinsèque normale
  . mydriase à gauche, myosis à droite (épreuve au collyre)
  . cécité bilatérale
  . FO : rétinite pigmentaire, mais facteur racial. Papilles de coloration normale, à bords nets. Les vaisseaux sont d'aspect normal. Les régions maculaires sont normales.
  L'ensemble évoque une arachnoïdite opto-chiasmatique.

INTERVENTION LE 4-4-1952 (Drs. KLEIN et LOURIDO)

Volet frontal droit. Dure-mère très tendue. On vide le ventricule. Le volet frontal est difficile à soulever et la région opto-

chiasmatique saigne abondamment.

Une épaisse masse de tissu fibreux recouvre la tente, réunit les nerfs optiques, cache complètement le gauche. La tente de l'hypophyse est soulevée par une tumeur sous-jacente. On l'incise. Les bords de l'ouverture saignent beaucoup. On les coagule. On vide l'intérieur de la selle. La tumeur est dure, difficile à cureter. Elle n'a ni l'aspect d'une poche, ni celui d'un adénome ordinaire. On vide la selle turcique. Les nerfs sont alors bien visibles et décomprimés. On fait l'hémostase à la génlatine-thrombine. Fermetures habituelles.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Le tissu prélevé présente des altérations profondes, sans rapport avec la nature de la tumeur, mais avec les conditions du prélèvement et de la fixation. On devine une structure générale endocrinienne à cause de la présence de très nombreux vaisseaux espacés les uns des autres par des travées cellulaires. Mais les cellules sont privées presque complètement de leur protoplasme ou encore présentent un état de picnose plus ou moins accentué ne permettant aucune étude morphologique sérieuse. On ne peut faire qu'un diagnostic de présomption en faveur d'un adénome, probablement chromophobe.

SUITES OPERATOIRES

- le 5-4-52 : T° = 38° TA = 14/7

L'enfant est parfaitement consciente, elle suit la conversation et boit bien. Pansement non tendu. On enlève environ 5cc de sang.

- le 10-4-52 : l'enfant va toujours bien et commence à distinguer les objets : de l'oeil droit, elle voit bien les détails de sa poupée, mais voit mal de loin ; de l'oeil gauche, elle distingue des ombres et reconnait les couleurs.

- le 15-4-52 : l'enfant sort du service dans de très bonnes conditions. Elle a récupéré la vision très rapidement, plus vite à gauche qu'à droite.

NOUVEAU SEJOUR le 8-9-53.

L'enfant rentre dans le service pour de violentes céphalées temporales à prédominance droite. De plus, cécité complète de l'oeil droit.

Examen ophtalmologique :

- AV : - OD perçoit à peine la lumière
  - OG = 2/10
- CV : - OD = 0
  - OG petit champ nasal
- FO : - OD pâle
  - OG bord papillaire rose et légèrement flou.

REINTERVENTION le 10-9-1953

Ouverture de l'ancien volet qui est partout soudé. Dure-mère tendue. Ponction de la corne frontale. Elle est dilatée et tendue. Ouverture de la dure-mère assez difficile, car elle adhère au pôle frontal.

Exploration de la région chiasmatique. Le nerf optique apparaît d'abord refoulé en dehors et vers le haut. Une grosse tumeur occupe la selle turcique et la dépasse largement vers le haut, en arrière et des deux côtés. La tumeur n'est pas kystique mais très molle à l'intérieur (peut-être nécrosée).

Quand on a ouvert la capsule à l'électro, on peut aspirer la tumeur ; par contre, on a beaucoup de difficultés à prélever, à la curette, de ce tissu liquéfié.

Lorsque la tumeur est bien diminuée par l'aspiration, on aperçoit enfin le nerf optique gauche qui est refoulé en dehors.

On prélève des bouts de la capsule à l'électro. On ne peut pas la retirer complètement, car elle adhère très fortement partout et on n'arrive pas à repérer les carotides. Ainsi, on laisse la capsule qui est flasque, mais il reste naturellement de la tumeur qui la double.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Tumeur remaniée, vraisemblablement adénome chromophobe.

SUITES OPERATOIRES

Les trois premières semaines, infection superficielle de la tempe droite qui est ponctionnée. Quelques céphalées pendant

deux semaines. Pas d'amélioration oculaire.

Depuis le 30-9-53 : RADIOTHERAPIE HYPOPHYSAIRE. Des F.O. successifs montrent d'abord un segment temporal pâle des deux côtés, puis à partir du 19-9, des papilles très pâles à bords nets.

Le 30-11-53 : excellent état général, disparition de toute céphalée. Au point de vue visuel, l'oeil droit semble avoir assez complètement récupéré, mais il persiste un déficit léger de l'oeil gauche. CV (au doigt) : hémianopsie à 45°.

CONSULTATION le 31-1-1958.

L'enfant va bien, elle suit l'école normalement.

OBSERVATION 6

Réf. - WISE Burton L. and All. Surgery, Gynecology and Obstetic 1955.

- WISE Burton L. : communication personnelle.

Adolescent de 17 ans, admis à l'hôpital le 12-5-49.

ANTECEDENTS

- Son grand-père était diabétique.
- Son père est décédé d'affection cardiaque.
- Sa mère est vivante et en bonne santé, mais prend 1/4 de grain de thyroxine par jour.
- Il a deux frères et soeurs normaux.

HISTOIRE CLINIQUE

- a débuté approximativement à l'âge de 11-12 ans par un arrêt presque total de la croissance. Il n'a pas non plus pris de poids ces dernières années. Néanmoins, les épaules se sont élargies, les pieds ont grandi, la taille s'est épaissie.

- A l'âge de 13-14 ans la constatation d'une descente incomplète d'un testicule fit qu'on ordonna une série d'injections hebdomadaires de Testostérone.

- Entre 14 et 15 ans est apparue une polydypsie évaluée actuellement à 15 verres d'eau par jour.

- Il y a 18 mois, à l'occasion d'un examen oculaire pour l'obtention d'un permis de conduire, on trouva une perte de la vision de la moitié externe de l'oeil gauche.

- En mars 1949, à la suite d'une rougeole, le malade commença à présenter de légères céphalées occipitales à la lecture. Il remarque de plus qu'il doit rapprocher les livres de ses yeux pour pouvoir lire.

- En avril 1949, il présente cette fois des troubles de la vision lointaine. Un examen ophtalmologique découvre alors une acuité visuelle à 20/40 des deux côtés et une hémianopsie bitemporale.

EXAMEN

- Le malade présente un aspect juvénile : on lui donnerait 13-14 ans. Son teint est rose mais avec une petite composante jaunâtre. Légère tendance à l'embonpoint, au niveau de la taille et des régions mammaires. Psychisme normal.

- Du point de vue génital, aspect pré-pubertaire : absence presque totale de pilosité axillaire et pubienne, pas de barbe. La voix est restée aiguë. Les OGE sont peu développés : Pénis ; longueur : 4cm ; circonférence : 5,5cm. Testicules petits (1 x 2 cm environ), de consistance normale. Prostate non perçue au TR.

- Mensurations

- Poids = 75 kg

- Age chronologique : 17 ans
- Age statural : 11-12 ans
- Age osseux : entre 12 et 14 ans.

- Examen par ailleurs négatif : T.A. 100/80

Mais le M.B. est à -23 %

- Examen ophtalmologique : hémianopsie bitemporale.

- Radiographie du crâne : selle turcique très élargie, l'agrandissement portant surtout sur le plancher et le dos de la selle. Pas de calcifications.

- Artériographie carotidienne ; déplacement vers la droite de la majeure partie de la portion proximale de la carotide intracranienne, compatible avec une lésion pituitaire.

INTERVENTION le 28-5-49, (Dr. BOLDREY)

Graniotomie frontale droite. Ablation partielle d'une tumeur hypophysaire intra-sellaire, étendue jusque dans la région supra-sellaire, refoulant le chiasma.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Adénome chromophobe hypophysaire.

SUITES OPERATOIRES

Elles furent simples. Le malade reçut un traitement radiothérapique complémentaire de 4542 r.

La vision s'améliora, surtout à droite où l'hémianopsie temporale disparut. Par contre, à gauche, persistance d'une hémianopsie temporale partielle.

Le malade fut suivi régulièrement, et traité à la Testostérone :

- en 1951 : âge osseux entre 15 et 16 ans.
- en 1952 : il présenta quelques douleurs et faiblesses au niveau des membres inférieurs, la radiographie montra une luxation bilatérale des têtes fémorales. Cliniquement, les muscles des membres inférieurs étaient plutôt gros, du type dystrophie musculaire pseudo-hypertrophique.

- en pars 1959, il prenait régulièrement Testostérone et extrait thyroïdien. Il travaillait normalement, ne présentait ni céphalées, ni troubles visuels, et son développement génital était satisfaisant.

OBSERVATION 7

Réf. RAMOS CONTRERAS et coll., Boletin Medico del Hospital Infantil Mexico, 1955.

R...D...E..., garçon, admis à l'hôpital le 5-8-54, âgé de 13 ans.

HISTOIRE CLINIQUE

- A l'âge de 7 ans, l'enfant semble avoir présenté un traumatisme cranien.

- Depuis 4 ans environ, l'enfant présente des céphalées vagues, d'intensité modérée, cédant facilement aux antalgiques. Ces céphalées sont restées longtemps sans modifications, puis brusquement, il y a un mois, elles ont augmenté d'intensité pour devenir insupportables, quotidiennes, localisées à l'hémicrâne droit. Elles se sont rapidement complétées de vomissements intermittents, alimentaires non en fusée, et toujours précédés de nausées.

- Depuis 6 mois enfin, l'enfant présente une baisse progressive de l'acuité visuelle à gauche, aboutissant rapidement à la perte de la vision de l'oeil gauche. C'est ce dernier fait qui motive son hospitalisation.

EXAMEN :

Morphologie générale harmonieuse, mais avec une petite obésité tronculaire.
P = 50 kgs 500
T = 1m50, normale pour l'âge, avec un rapport SS/SI supérieur à I
Age osseux : également en rapport avec l'âge chronologique.

- Examen neurologique négatif : marche et station debout normales ; PC = 52,5 cm, donc normal ; exploration des nerfs craniens négative.

- Examen ophtalmologique :
  . OD : AV et FO normaux. Mais au CV : déficit du champ temporal.
  . OG : absence totale de perception lumineuse. FO normal.
  . Motilité oculaire normale.

- Examen génital : testicules normaux mais verge petite. Pilosité axillaire et pubienne rare et de type féminin.

- Examen endocrinologique :
  . 17 CS urinaires : 7,35 mgr par 24 heures.
  . Iode organique plasmatique : 3,96 microgr. pour 100 cc.
  . Epreuve de THORN : après 15 mgr d'ACTH, le taux d'éosinophiles tombe de 15 à 0 par mm3.

- Radiographies du crâne

Selle turcique agrandie, (22 x 14cm) avec destruction de la paroi postérieure et des clinoïdes postérieures, et décalcification du plancher sellaire. Conservation de la pneumatisation du sinus sphénoïdal. Impressions digitiformes et écartement des sutures.

- Artériographie cérébrale :

De face ; refoulement en haut et en dehors des deux cérébrales antérieures. De profil ; refoulement en arrière et en bas du siphon carotidien, et inversion nette de l'arc de la première portion de la cérébrale antérieure.

INTERVENTION :

Traitement pré-opératoire : ACTH par voie veineuse.

AG par intubation. Craniotomie bifrontale. En écartant les 2 lobes frontaux, on aperçoit la tumeur englobée dans une capsule de couleur bleuâtre, et dont la ponction retire un liquide sanguinolent sans cristaux de cholestérine. En ouvrant la capsule, on s'aperçoit que la tumeur englobe le nerf optique gauche. On est obligé de le sectionner (sachant par ailleurs que l'oeil gauche est totalement aveugle). La tumeur s'étend en arrière jusqu'à la face antérieure de la protubérance. Son point de départ est hypophysaire et sa partie solide est de coloration rouge vineuse, de consistance molle et facile à aspirer. Une partie de la tumeur adhérant à l'artère communicante antérieure est laissée en place. Le nerf optique droit est complètement libre et d'aspect normal.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La pièce consiste en plusieurs fragments de tissu mou, très friable, dont la superficie externe est lisse, brillante, de couleur rouge.

Après coloration à l'hématoxyline-éosine : les cellules du tissu tumoral ont un noyau très uniforme, tant en aspect qu'en dimension : ce noyau est rond, avec des nucléoles très apparents et une membrane très claire. Le protoplasme ne présente pas de limites très nettes, mais se confond le plus souvent avec celui des autres cellules.

Les cellules tumorales ont une disposition globale périvasculaire mais parfois en masses irrégulières.

Tant avec l'hématoxyline-éosine qu'avec les colorations spéciales des tinées à mettre en évidence les granulations, on n'a pas observé de granulations.

Donc : Adénome chromophobe hypophysaire.

SUITES OPERATOIRES

Elles furent simples. Une petite anémie secondaire normochrome fut traitée par le sulfate ferreux.

6 MOIS APRES L'INTERVENTION :

L'enfant se porte bien : aspect général inchangé, mais les poils axillaires et pubiens sont plus fournis ; on note de l'acné et des modifications de la voix.

Poids = 55 kgs.

L'AV de l'OD est toujours excellente, celle de l'OG naturellement nulle.

OBSERVATION 8

Réf. LISS et JAMPEL, Neurology, 1959.

Jeune fille âgée de quinze ans au moment de l'intervention.

HISTOIRE CLINIQUE

L'enfant a été opérée d'un strabisme à l'âge de 3 ans.

Elle est vue pour la première fois à l'âge de 10 ans. Elle présentait alors un reliquat de strabisme divergent droit dont elle fut réopérée.

Son acuité visuelle était alors : - OD = 20/100 - OG = 20/20
Champ visuel et fondd'oeil normaux.

Elle est revue en novembre 1956, âgée de 14 ans pour diminution de l'acuité visuelle de l'oeil gauche. Elle présente de plus des

céphalées bitemporales quotidiennes, et ses règles apparues à l'âge de 11 ans, sont irrégulières.

L'examen révélait alors :

- AV : OD = 20/100 - OG = 20/40
- CV : rétrécissement grossièrement concentrique et bilatéral mais irrégulier, et à prédominance bitemporale.
- FO normal
- Examen viscéral négatif.

On ne pratiqua pas de radiographies du crâne, et les troubles psychiques associés firent conclure à une hystérie oculaire.

Elle est revue en mars 1957 pour une perte de la vision, presque totale à droite, partielle à gauche.

Céphalées et irrégularités menstruelles persistent.

EXAMEN

1) Examen ophtalmologique

- AV : OG = 20/40 - OD = 0
- CV : hémianopsie temporale gauche
  cécité presque totale à droite, où ne persiste plus qu'une vague détection des mouvements dans le champ nasal supérieur.
- FO : aspect d'atrophie optique primaire, total à droite uniquement temporal à gauche.

2) Examen général négatif

L'âge osseux est en rapport avec l'âge chronologique, et on ne signale pas de retard de croissance.

3) Examens de laboratoire :

- Ionogramme normal
- Examen cyto-chimique des urines négatif
- Cholestérol : 2,19 ‰ (libre : 0,33 ; estérifié : 1,66 ; rapport : 75 %)
- Azote non protéique : 41 mgr %
- PL : normale

- Examens endocriniens

. MB = + 13 %
. Iode inorganique : 1,2 microgr %
. PBI = 6 microgr %
. 17 OH : 3,7 mgr/24h.
. 17 CS : 9,4 mgr/24h.
. Oestrogènes excrétés : 1 unité souris par jour.

INTERVENTION EN AVRIL 1957

Celle-ci est pratiquée après préparation soigneuse à la Cortisone.

Craniotomie frontale. Découverte du chiasma et d'une tumeur supra-sellaire débordant le chiasma de 1cm en avant, de teinte bleuâtre. L'aspiration de la tumeur à l'aiguille retire 10 cc de sang rouge sombre. On enlève le plus possible de la tumeur.

SUITES OPERATOIRES

La tension artérielle resta normale tant au cours qu'après l'intervention. Le traitement cortisonique fut poursuivi. Mais l'apparition rapide d'une hyperthermie progressive et irréductible entraîna le décès 8 heures après la fin de l'intervention.

VERIFICATION ANATOMIQUE

1) Aspect macroscopique

Oedème cortical diffus avec aplatissement des circonvolutions. Oedème et ramollissement des régions hypothalamiques et infundibulaires.

Selle turcique partiellement remplie par une masse hémorragique. Chiasma, nerfs optiques et bandelettes épaissis et fermes, suggérant une atteinte gliomateuse diffuse.

2) Examen histologique :

L'examen des fragments hypophysaires montre, à côté de restes de tissu hypophysaire normal, des fragments typiques d'adénome chromophobe de la variété grandes cellules claires.

L'étude des voies optiques ne montre aucune image de gliome mais des images non spécifiques caractérisées par :

- un oedème diffus
- une prolifération et une hypertrophie marquées de la névroglie portant sur tous les types cellulaires.
- une dégénérescence diffuse mais partielle des fibres optiques, les fibres saines alternant avec les fibres détruites.

OBSERVATION 9

Réf. - MOGENSEN E.F., Acta Endocrinologica, 1957.
- MOGENSEN E.F., communication personnelle.

E...H..., garçon de 14 ans, admis à l'hôpital en 1942.

HISTOIRE CLINIQUE

Enfant qui présente :

- depuis 1 an des céphalées
- depuis 2 mois des troubles visuels

EXAMEN

- taille plutôt grande (165 cm) et obésité modérée (P = 60 kgs 500)
- examen général négatif : TA = 115/70
- examen oculaire : hémianopsie bitemporale.

INTERVENTION en 1942

Découverte et ablation d'un adénome hypophysaire mixte.

SUITES OPERATOIRES

L'enfant reçut un traitement radiothérapique post-opératoire. Mais ultérieurement, l'exagération des troubles visuels conduisit à une REINTERVENTION en novembre 1945 : une tumeur du même type qu'en 1942 fut retrouvée.

A la suite de cette seconde intervention, il présenta un syndrome polyurique qui s'estompa rapidement, en un mois environ. Plus tard se développa une psychose qui elle aussi s'améliora rapidement. Il subsista néanmoins un petit déficit mental, avec incapacité totale de travail.

En 1949, il fut opéré d'une lithiase biliaire et on retira 308 calculs.

LE MALADE EST REVU en 1951.

Il est alors âgé de 23 ans, et présente toujours une petite taille (1m69) avec obésité (73 kg 500). On note une discrète anémie hypochrome (71 % de Hb). Du point de vue endocrinien, le pénis est petit et les hanches larges. Pilosité axillaire et pubienne très peu fournie.

- 17 CS : 1,8 mgr/24h.
- MB : + 15 %
- test de Kepler : index 14.

Il fut alors traité avec de la Gonadotrophine chorionique, et son état était un peu amélioré quand il fut revu pour la dernière fois en février 1953.

OBSERVATION 10

Réf. - MOGENSEN E.F., Acta Endocrinologica 1957
- MOGENSEN E.F., communication personnelle

M...B..., garçon âgé de 16 ans à son admission dans le service de Neuro-chirurgie, en 1949.

HISTOIRE CLINIQUE

Elle débute à l'âge de 10 ans par l'apparition d'un hirsutisme facial.

A 13 ans, l'enfant doit déjà se raser. Il présente de plus des céphalées mais pas de troubles visuels. La découverte d'un élargissement de la selle turcique fit instituer un traitement radiothérapique.

A l'âge de 16 ans, la découverte d'une hémianopsie discrète fit poser l'indication opératoire.

EXAMEN

L'enfant présente une taille plutôt petite (1m61) et une obésité modérée (62 kgs). Il n'existe aucun stigmate évocateur d'acromégalie. Par contre, on note un hirsutisme diffus intense.

L'examen viscéral est négatif : TA = 130/80

L'examen ophtalmologique montre un trouble du champ visuel du type hémianopsie.

17 CS : 9,4 mgr/24h.

INTERVENTION en 1949 :

Découverte d'un adénome chromophobe de type mixte, avec un pourcentage important de cellules éosinophiles.

LE MALADE EST REVU 2 ANS 1/2 PLUS TARD

Il se sent parfaitement bien et présente un aspect normal.

- T : 162 cm - P. 58 kgs.
- TA = 130/80
- 17 CS : 14,5 mgr/24h.
- MB = + 20 %.

OBSERVATION 11

Réf. - MOGENSEN E.F., Acta Endocrinologica, 1957
- MOGENSEN E.F., communication personnelle

B...B...R..., garçon de 18 ans admis à l'hôpital en janvier 1953.

HISTOIRE CLINIQUE

Elle se résume à l'apparition de troubles visuels il y a 6 Mois environ.

EXAMEN

Adolescent de petite taille (1m58, soit âge statural : 15 ans) présentant une obésité modérée (P. 58 kgs). Il n'existe pas de barbe, et les poils pubiens et axillaires sont rares. Excellent état par ailleurs, Examen viscéral négatif.

- TA = 130/90
- MB = + 1 %
- 17 CS = 13, 6 mgr/24h.

La nature des troubles visuels n'est pas précisée.

INTERVENTION

Ablation d'un adénome chromophobe de type mixte.

SUITES OPERATOIRES

Simples. Un traitement radiothérapique post-opératoire fut entrepris.

CONTROLE EN JUILLET 1953

- T = 1m58, inchangée
- P. = 60kgs500.
- Etat inchangé.

OBSERVATION 12

Réf. - MOGENSEN E.F., Acta Endocrinologica, 1957
- MOGENSEN E.F., communication personnelle

K...N...., fillette admise à l'hôpital en 1948 à l'âge de 13 ans.

HISTOIRE CLINIQUE

Depuis 1 an, l'enfant présente : céphalées, troubles visuels, obésité croissante.

EXAMEN

- Taille normale, (152,5 cm) mais l'enfant présente une obésité certaine. (P. 55 kgs)
- Absence totale de début de puberté.
- La nature des troubles visuels n'est pas précisée.

INTERVENTION EN 1948

Ablation d'un adénome chromophobe hypophysaire pur.

SUITES OPERATOIRES

Simples. On pratiqua un traitement radiothérapique post-opératoire.

CONTROLE EN JUILLET 1951, soit 3 ans après l'intervention :

L'enfant est alors âgée de 16 ans.

Il existe un retard de croissance certain (T = 1m54, soit un âge statural de 13 ans 1/2 et une croissance de 1cm par an). L'obésité par contre a partiellement régressé (P. 52 kgs 800).

Il n'existe toujours aucun aspect de puberté : absence de pilosité axillaire et pubienne, seins petits, pas de menstruations.

- 17 CS bas : 1 mgr/24h.
- MB et test de Kepler normaux.

Un traitement au Diéthyl-Stilboestrol fut institué à la suite duquel elle fut réglée régulièrement.

DERNIER CONTROLE EN FEVRIER 1952

L'enfant mesure 1m57 ; elle a donc pris 3cm en 8 mois

- P. 50 kgs 300
- 17 CS toujours bas : 0,8 mgr.

Bon état général.

OBSERVATION 13

Réf. - MOGENSEN E.F., communication personnelle

I...K.., fille de 16 ans admise à l'hôpital en septembre 1954.

HISTOIRE CLINIQUE

L'enfant n'a jamais été réglée

Elle présente depuis 5 mois des troubles visuels qui motivent son hospitalisation.

EXAMEN

Retard de croissance évident :
T. 1m54 (soit âge statural : 13 ans 1/2). OBésité modérée : P. 52 kgs.

L'enfant n'est pas réglée. Mais sa pilosité axillaire et pubienne est normale.

L'examen viscéral est négatif : TA = 110/70.

- MB = + 22 %
- test de Kepler : normal
- Mais les taux des corticoïdes urinaires sont élevés :
  . 17 CS = 19,8 mgr/24h.
  . Corticoïdes : 0,90 mgr/24h.

La nature des troubles visuels n'est pas précisée.

INTERVENTION EN 1954

Ablation d'un adénome chromophobe hypophysaire pur.

CONTROLE EN AVRIL 1956

La malade est âgée de 18 ans. Sa taille est strictement identique : 1m54. Son obésité a par contre régressé : P. = 49 kgs. Elle n'est toujours pas réglée.

Elle présente depuis l'intervention une légère polyurie (1 500 cc par jour)

- les 17 CS sont cette fois franchement bas : 0,9 mgr/24h.
- MB = + 32 %

La malade se sent parfaitement bien.

OBSERVATION 14

Réf. - Thèse POUCHET, Lyon 1939, P. 39
- Thèse COURJON, Lyon 1947, p. 116

An.... Francis, âgé de 10 ans

Garçon de 10 ans qui présente une séméiologie évocatrice de tumeur hypophysaire :

- petite taille avec aspect légèrement hypophysaire
- syndrome adiposo-génital
- troubles oculaires
  . AV : OD - 1/12
  OG - 1/12
  . CV : hémianopsie bitemporale
  . FO : atrophie optique droite, oedème papillaire gauche.
- radiographie : selle turcique creuse, nébuleuse, sans calcifications.

INTERVENTION LE 24/9/1936 (Docteur WERTHEIMER)

Anesthésie locale puis générale. Scalp. Volet fronto-temporo-pariétal droit. Grosse hypertension ventriculaire non trouvée. Décollement sus-orbitaire. Incision de la dure-mère en arrière de la petite aile du sphénoïde. Ecoulement de liquide abondant. Oedème. On découvre la tumeur hypophysaire, elle est dure et ressemble à un adénome hypophysaire.

Incision de la tumeur, évidement à la curette, libération du nerf optique droit sous lequel passe la tumeur. Le nerf est refoulé et déformé.

Ablation incomplète de la tumeur. Drain.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Tumeur sans calcifications, sans formation épidermoïde, et dont les boyaux épithéliaux infiltrent le lobe antérieur de l'hypophyse dont on retrouve quelques fragments normaux. Ces cordons épithéliaux ont une disposition trabéculée et entourent des capillaires de structure endocrine. Les cellules ont un cytoplasme faiblement éosinophile et un noyau hyperchromatique arrondi ou triangulaire.

Donc : adénome chromophobe trabéculé à petites cellules principales.

SUITES OPERATOIRES

Elles sont simples. Des séances de radiothérapie complémentaires seront pratiquées au cours des trois mois succédant à l'intervention.

L'enfant est revu le 25/1/1937, soit quatre mois après l'intervention :

- psychisme normal
- examen oculaire :
  . l'AV. a encore diminué à droite, elle est identique à gauche.
  . CV. : persistance de l'hémianopsie bitemporale à laquelle est venue se surajouter :
    - à droite : dischromatopsie centrale, pour le rouge surtout
    - à gauche : scotome absolu : le blanc n' est pas perçu.
  . FO : identique.

L'enfant est revu le 21/5/37.

- T = 1m28. P = 27 kgs500

Le ventre a un peu fondu et l'enfant vient de perdre 2 kgs Léger développement de la verge, mais les testicules ne sont pas encore descendus.

Pas de troubles urinaires, pas de somnolence, pas de troubles digestifs.

Examen ophtalmologique :

- AV. : OD = 1/8 ; OG = 1/10
- léger nystagmus dans le regard à droite. Léger strabisme convergent. Ni paralysie, ni diplopie.
- CV. : OD : scotome absolu au rouge; normal pour les autres couleurs.
  OG : scotome absolu.
- FO : atrophie papillaire du type primitif bilatérale.

Revu le 29/9/37

Va bien ; taille identique. Poids : 28 kgs700. Etat général meilleur.

En 1939, l'enfant présente de violentes céphalées et une paraplégie spasmodique s'installe. Il demeure au lit, incapable de marcher, présente de la polydipsie nocturne, de l'insomnie et est incapable de toute activité. L'amaurose est complète.

L'enfant meurt le 6 septembre 1943

OBSERVATION 15

Réf. - Thèse COURJON, Lyon 1947, p. 114

CHAR.... Thérèse, 18 ans.

HISTOIRE CLINIQUE

Cette jeune paysanne de 18 ans se plaint depuis deux ans de céphalées et de troubles de la vision. On lui ordonne le port de lunettes ; mais à trois reprises, on est obligé de changer les verres, en raison de l'accentuation des troubles oculaires.

EXAMEN

Elle n'a jamais été réglée et présente un aspect général infantile : son développement statural est incomplet. Les aisselles sont glabres et le triangle pubien est très réduit. Les seins ne sont pas developpés. Son panicule adipeux est passablement developpé.

Examen optalmologique

- ODV : 1/20
- OGV : 1/50. Strabisme divergent de ce côté.

- CV : hémianopsie bitemporale masquée actuellement par la perte totale du champ visuel gauche.

- FO : atrophie optique primitive bilatérale plus accentuée à gauche.

Les radiographiesmontrent une grande selle fortement creusée en avant.

INTERVENTION LE 7 MAI 1943 (Dr. MANSUY)

Volet frontal droit. Le nerf optique apparaît très aplati, soulevé par une tumeur qui bombe fortement en avant. La poche fibreuse est incisée et son contenu aspiré. On s'efforce de dégager les différentes faces, mais on est très gêné par les adhérences intimes avec les organes voisins. En arrière, la tumeur envoie un prolongement qui vient adhérer au IIIe ventricule. Aussi réséque-t-on la poche sur les côtés seulement. Les nerfs optiques libérés apparaissent aplatis et blancs, fonctionnellement très compromis.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Le fragment de tumeur est constitué par un tissu fibreux important, prolongement d'une coque périphérique, et quelques amas cellulaires envahissant partiellement ce tissu fibreux.

Les cellules ont un cytoplasme légèrement basophile et possèdent un noyau central arrondi, très chromatique, d'allure uniforme.

Donc : Adénome chromophobe à petites cellules principales.

SUITES OPERATOIRES

Elles seront simples dans l'immédiat.

TROIS ANS PLUS TARD : le 17/10/46

La malade conserve son aspect infantile. Elle n'a grandi que de 3 centimètres, mais a beaucoup engraissé. Elle n'est toujours pas réglée. Son activité est très limitée, en raison de sa cécité. Elle aide un peu sa mère dans le ménage, se dirige seule dans la maison, mais doit se faire accompagner dès qu'elle quitte les lieux communs. Son âge mental est de 12 ans.

L'examen ophtalmologique montre une cécité complète des deux yeux Le FO révèle une atrophie optique bilatérale. Les pupilles en mydriase réagissent très faiblement à la lumière.

Sur les radiographies, les dimensions de la selle turcique sont peu modifiées, mais les clinoïdes apparaissent mieux ossifiées.

OBSERVATION 16

Réf. - SIMPSON S.L. et WRIGHT A.D.
Proceedings of the Royal Society, 1947.

H...R..., âgé de 15 ans et demi.

HISTOIRE CLINIQUE

Depuis l'âge de 13 ans et demi, l'enfant souffre de céphalées et d'ophtalmoplégie droite.

A l'EXAMEN

Enfant obèse, de tempérament mou et apathique.

- La puberté qui avait débuté à 13 ans n'est pas encore achevée: la voix n'est pas encore muée.

- oeil droit : ophtalmoplégie, cécité totale, atrophie optique.
- oeil gauche : ptosis, amputation partielle du champ temporal, atrophie optique partielle.

- Examen radiologique : selle turcique considérablement élargie, (19x21cm)

INTERVENTION EN JUIN 1945 (Dr. A.D. WRIGHT)

L'adénome s'étend vers le bas, au niveau de la fente sphénoïdale, en haut, soulevant le chiasma optique, et en arrière. De larges fragments de tissu nécrotique sont enlevés.
Diagnostic histologique : Adénome chromophobe.

SUITES OPERATOIRES

Elles furent simples. Un traitement radiothérapique fut institué en raison du caractère incomplet de l'ablation de la tumeur. L'enfant récupéra la mobilité complète de l'oeil gauche et quelques mouvements de l'oeil droit qui cependant reste aveugle.

Néanmoins l'état général reste inchangé : enfant faible, apathique, sans appétit et sans aucune volonté, restant continuellement alité.

Un traitement à la Testostérone (25 mgr. Injectables par jour) est alors institué avec un résultat spectaculaire : l'enfant se lève retrouve appétit, forces et sensation de bien-être. On note de plus un effet érotique. Du point de vue biologique : intense rétention azotée.

Devant l'efficacité de ce traitement, une implantation de 400 mgr. de Propionate de Testostérone est alors pratiquée.

OBSERVATION 17

Réf. - KEARNS J.E., Quart. Bul. North. Univ. Méd. School, 1954

Jeune fille noire âgée de 15 ans à son admission à l'hôpital.

ANTECEDENTS

- Sa mère est plutôt petite. Elle n'a ni frères ni soeurs.
- pas d'antécédents personnels.

HISTOIRE CLINIQUE

- a débuté à l'âge de 12 ans par l'apparition de : céphalées, vomissements, asthénie, somnolence, troubles qui se sont aggravées rapidement ces derniers mois.
- de plus, elle n'a pas grandi depuis trois ans et n'a jamais été réglée.

EXAMEN

1- Examen clinique :

Enfant présentant un nanisme harmonieux dans l'ensemble, à part une obésité discrète, un abdomen assez volumineux, et une tête un peu grosse par rapport au reste du corps. L'aspect d'ensemble est celui d'une enfant de 8 à 10 ans.

Le morphogramme apporte les données suivantes :

P. 45 kgs. T = 144 cm ; envergure = 150 cm ; t. assise = 70 cm

Soit : âge chronologique : 15 ans
âge statural : 12 ans
âge osseux : 13-14 ans (sans dysgénésie)

- La thyroïde n'est pas palpable, la peau et les cheveux sont secs.

- les seins sont infantiles, sans tissu glandulaire palpable. Les O.G.E. sont petits, les O.G.I. non perçus au T.R. Il existe quelques poils pubiens et axillaires.

- Enfin, la respiration est lente et irrégulière, le pouls à 50, la T.A. à 9/6.

- L'examen neurologique est négatif.

2) Examen ophtalmologique :

- AV. normale
- CV. normaux
- FO. papilles plutôt pâles, à bords nets.

3) Examen radiologique

- Selle turcique aggrandie dans toutes ses dimensions : 17 x 11 cm.
- Présence de calcifications supra-sellaires localisées à droite, se projetant à 3 cm au-dessus de la clinoïde postérieure et à 2 cm de la ligne médiane. Elles se présentent sous la forme d'une plage de petits dépôts calcaires individuels s'étendant de profil sur 2,5 x 1,5 cm et sont interprétées comme des calcifications de la partie antérieure du plexus choroïde.

4) Examens biologiques

- Anémie à 3 900 000 et 68 % d'Hb.
- Glycémie : 0,77
- Aspect plat de la courbe d'hyperglycémie provoquée :
  0h : 0,77, - Ih : 1,18, - 2h : 0,83, - 3h : 0,84.
- Cholestérol : 2,57
- MB : - 22 % à l'entrée. Passera après un an de traitement thyroïdien à 35 %.

THERAPEUTIQUE

- Pendant 6 mois, l'enfant reçut la dose quotidienne de 3 grains par jour de Thyroïde et 5 grains d'hypophyse complète sans aucun résultat.

- Pendant les trois mois suivants, on augmenta la thyroïde à 5 grains, d'où s'ensuivit une amélioration de l'état général, mais une perte de poids. De plus, la persistance de la somnolence fit adjoindre un traitement à l'éphédrine.

EVOLUTION ULTERIEURE

Trois mois plus tard, soit un an après le premier examen, l'enfant est ramenée dans un état grave avec : céphalées intenses, vomissements, convulsions, état subcomateux, évoluant depuis 3 jours, et ayant succédé à un jeûne de 48 heures.

La tension est basse, le pouls lent, les extrémités froides. La température est normale. Gros signes de déshydratation. L'impression clinique est celle d'une crise hypoglycémique, et l'enfant est mise au sérum glucosé par voie rectale.

De plus, bien que le fond d'oeil soit normal, impression d'un syndrome d'hypertension intra-cranienne.

La glycémie (après sérum glucosé rectal) est à 0,60, le cholestérol à 1,84, la N.F. est normale .

Amélioration sous traitement mais le matin du troisième jour, l'enfant est trouvée morte dans son lit.

AUTOPSIE

Pratiquée 4h. après la mort.

1) Cerveau :

- Hémisphères normaux avec une vascularisation normale.

- Volumineux adénome chromophobe à point de départ intrasellaire, avec extension infundibulaire et hypothalamique. L'hypophyse elle-même est rouge foncée, ferme et grossie, et présente à la section un nodule blanchâtre plus ferme de 6 mm de diamètre au niveau du lobe antérieur.

A l'examen histologique : il ne persiste qu'une très mince bande de tissu hypophysaire normal à la périphérie, et seulement en un endroit. Tout le reste du lobe antérieur est remplacé par un adénome Chromophobe à petites cellules claires.

- Calcifications du plexus choroïde du ventricule latéral droit .

2) VIscères :

- Oedème pulmonaire massif bilatéral.
- Dilatation gastrique.
- Foie : 675 gr. Déplétion glycogénique au Carmin de Best.

Stéatose discrète.

- Thyroïde atrophique (5gr). Aspect histologique d'involution sans aucun signe d'activité.
- Thymus : 9gr. Histologiquement, nombreux corpuscules de Hassal dégénérés avec précipitations calciques.
- Organes génitaux internes de type foetal :
  . Utérus minuscule (3,2 x 2 x 1 cm). Myomètre : 2 à 3 mm d'épaisseur, Endomètre : glandes atypiques et peu développées.
  . Trompes filiformes.
  . Ovaires : 3 x 1 x 0,4 cm. Cortex présentant de nombreuses ovogonies avec un follicule en voie de maturation.

CAUSE DU DECES

Rapportée à l'oedème aigu du poumon et à un coma hypoglycémique, en rapports avec la déplétion du glycogène hépatique, dans la genèse duquel est incriminé le traitement extrait thyroïdien + Ephédrine.

OBSERVATION 18

Renseignements aimablement communiqués par le Docteur O. SCHWEISGUTH.

R... Roland, hospitalisé en mai 1960, à l'âge de 14 ans.

HISTOIRE CLINIQUE

- Débute en mai 1957 par une baisse de la vision, non améliorée par des verres.
- en mai 1960, l'enfant présente des céphalées croissantes et des vo-

missements du type hypertension intra-cranienne, qui motivent l'hospitalisation.

EXAMEN

1) Examen clinique

- Sa taille est normale pour son âge, de même que l'âge osseux.
- Il présente une obésité avec des testicules atrophiques, pas de pilosité axillaire et de rares poils pubiens.
- La peau est blanche, sèche et mince.
- Il présente de plus une légère paralysie faciale gauche.

2) Examen ophtalmologique

- Vision nulle à droite
- à gauche : A.V. = 2/10 avec un rétrécissement du C.V.

3) Examen radiologique.

Enorme selle turcique ballonnée, sans calcifications.

4) Examens biologiques

- MB = - 38%
- 17 CS : variant entre 1,5 et 3 mgr/24h.
- 17 OHCS : variant de 4 à 16 mgr/24h.

INTERVENTION le 2-6-1960 (Professeur DAVID)

Ablation partielle de la tumeur.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Adénome chromophobe.

SUITES OPERATOIRES

L'enfant a reçu un traitement radiothérapique post-opératoire à la dose de 4 000 r.

Etat pratiquement inchangé après traitement.

OBSERVATION 19

Réf. - TROUPP H., Ann. Pediatriae Fenniae 1960
- TROUPP H., communication personnelle.

Fille âgée de 11 ans 4 mois à son admission.

HISTOIRE CLINIQUE

Se résume en : céphalées, vertiges, vomissements, dont on ne connaît pas la date d'apparition.

EXAMEN

- Taille normale, soit 140 cm à l'admission. Développement psychique peut-être légèrement retardé.

- Examen ophtalmologique : strabisme convergent et papilles pâles, mais les C.V. sont normaux.

- Radiographies du crâne : ballonisation de la selle turcique et disjonction des sutures.

- E.E.G. : modifications pathologiques paroxystiques bifrontales.

- Encéphalographie gazeuse : processus extra-cérébral sous-frontal bilatéral.

- Aucune étude endocrinologique ne fut effectuée.

INTERVENTION

Graniotomie frontale droite. Découverte et extirpation d'un volumineux adénome.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Adénome chromophobe typique

SUITES

L'enfant se trouve bien depuis 5 ans, mais n'a pas encore été réglée.

OBSERVATION 20

Réf. - TROUPP H., Ann. Pediatriae Fenniae 1960
- TROUPP H., communication personnelle.

Garçon âgé de 11 ans à son admission.

HISTOIRE CLINIQUE

Depuis 3 ans, apparition d'une obésité ; depuis quelque temps, détérioration de l'acuité visuelle.

EXAMEN

- obésité sans retard de croissance

- Examen ophtalmologique : vision de l'oeil droit = 0,1 ; vision de l'oeil gauche = 1.O. Hémianopsie bitemporale. Atrophie papillaire bilatérale

- Radiographies du crâne : ballonisation de la selle turcique

- Encéphalographie gazeuse : tumeur extra-cérébrale à point de départ sellaire.

INTERVENTION

Craniotomie frontale droite. Découverte et ablation d'un adénome hypophysaire typique.

SUITES

Le malade est en bon état depuis maintenant 10 ans. Il mesure actuellement 154cm et pèse 53 kgs. On a pu noter une légère amélioration de l'acuité visuelle, mais l'hémianopsie bitemporale persiste inchangée.

OBSERVATION 21

Réf. - HERTZ H., ROSENDAL T. ; Acta Radiologica 1956.
- ROSENDAL T., communication personnelle

Fille de 12 ans 9 mois, à son admission le 13-7-1949.

ANTECEDENTS

- A l'âge de 4 ans 1/2, l'enfant a fait un séjour en sanatorium pour une tuberculose rapidement guérie.

- Il y a quelques années, elle fut hospitalisée pour un épisode infectieux, avec fièvre et nodosités cutanées inflammatoires, dont il ne resta plus traces.

HISTOIRE CLINIQUE

Se résume en la découverte 3 mois avant l'admission, à l'occasion d'un examen systématique, d'une diminution de l'acuité visuelle de l'oeil gauche.

EXAMEN

- Habitus normal.

- Examen ophtalmologique : hémianopsie bitemporale et légère pâleur des papilles dans les deux secteurs temporaux.

- Radiographie : Selle turcique modérément élargie avec usure du dorsum sellae. Pas de calcifications.

- Artériographie gauche : Carotide normale, dans son calibre tant que dans son trajet. La portion proximale de l'artère cérébrale antérieure est par contre soulevée vers le haut par un processus probablement tumoral sous-jacent.

L'enfant est finalement considérée comme porteuse d'un Craniopharyngiome.

INTERVENTION

Tuméfaction proéminente de la selle. A l'ouverture de la capsule, la tumeur se présente comme un tissu cellulaire gris-rougeâtre en décomposition qui fut ôté avec la capsule. Cette dernière était par endroits épaissie, et le tissu cellulaire avait l'apparence d'un gliome.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La tumeur se compose de cellules rondes ou polygonales, riches en cytoplasme, à disposition péri-vasculaire. Les noyaux cellulaires sont ronds, plutôt petits, sombres, homogènes. Le cytoplasme, très

faiblement colorable, ne contient pas de granulations. Pas de monstruosités cellulaires.
Diagnostic histologique : Adénome Chromophobe de l'Hypophyse.

SUITES

L'enfant reçut un traitement radiothérapique post-opératoire, à la dose de 1 200 r.

En 1954, elle fut réhospitalisée pour une nouvelle détérioration visuelle secondaire à une rechute de l'adénome. Une REINTERVENTION permit l'ablation d'un adénome de même type que précédemment, mais au prix du sacrifice du nerf optique droit.

Elle reçut à la suite de cette seconde intervention 4 000 r. de radiothérapie sur la région sellaire.

CONTROLE EN 1958

La malade a actuellement 21 ans. Elle est totalement aveugle de l'oeil droit, et ne conserve que 1-2/60 d'acuité à gauche.

Elle présente par ailleurs un pan-hypopituitarisme accentué nécessitant une hormonothérapie substitutive continuelle : hormones thyroïdiennes, cortisone et oestrogènes.

TROISIEME PARTIE

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'insuffisance numérique de nos observations, et surtout le caractère trop fragmentaire des données anatomiques récueillies nous obligent à axer ce chapitre sur la pathologie de l'adulte, en nous référant aussi souvent que cela sera possible à ce que nous avons retrouvé chez l'enfant.

Dès la deuxième année de la vie d'ailleurs, la selle turcique a acquis sa forme définitive et ne se développera que très peu ultérieurement. Les structures nerveuses avoisinantes ne subiront guère que des modifications fonctionnelles dans le sens de la maturation. Et les modes de développement de l'A.C. de l'adulte semblent se retrouver à peu près identiques chez l'enfant.

Nous étudierons d'abord l'aspect histologique qui pose surtout des problèmes d'identification et de signification nosologique, puis l'aspect macroscopique et l'évolution anatomique de l'adénome, responsables de variantes séméiologiques, et dont la connaissance précise est indispensable au choix de la thérapeutique.

ASPECTS HISTOLOGIQUES

LES DONNEES CERTAINES

1- CLASSIFICATION DES ADENOMES HYPOPHYSAIRES -

L'étude histologique de l'A.C. est née des travaux de BENDA, ERDHEIM, COURTELLEMONT, ROUSSY et OBERLIN, CLUNET, CUSHING qui permirent de distinguer deux grandes catégories d'adénomes hypophysaires selon le type cellulaire rencontré :

- les Adénomes chromophobes, formés de cellules évoquant les cellules principales de l'hypophyse normale, donc dotées d'un cytoplasme homogène, diversement coloré, mais dépourvu de granulations.

- Et les adénomes chromophiles, formés de cellules dont le protoplasme est riche en granulations, et dont on peut distinguer deux types :

  . les adénomes à cellules éosinophiles ou à granulations alpha, dont les éléments cellulaires, polymorphes, présentent des noyaux irréguliers, souvent multiples, et dont le protoplasme renferme de volumineuses et nombreuses granulations éosinophiles, donc rappelant de très près les cellules alpha de l'hypophyse normale.

  . les adénomes à cellules basophiles ou à granulations bêta, formés de cellules allongées, mal délimitées, à noyau excentrique et cytoplasme basophile parsemé de granulations basophiles, donc analogues aux cel-

lules bêta de l'hypophyse normale.

2- CLASSIFICATION DES ADENOMES CHROMOPHOBES -

La classification même des A.C. peut être envisagée selon un double point de vue :

- en fonction des caractères individuels des cellules composant l'adénome.
- en fonction de l'agencement structural des cellules.

1) Classification selon le type cytologique

C'est la classification initiale de ROUSSY et OBERLIN, à laquelle s'est rallié COURJON dans sa thèse. Elle permet de distinguer 4 types d'adénomes :

- les adénomes à grandes cellules claires ou cellules principales typiques, formés d'éléments cylindriques ou cubiques, à cytoplasme clair, à noyau volumineux et souvent picnotique. 5 de nos observations apportent des précisions sur le type cytologique ; une seule (obs. 8) répond à ce type.

- les adénomes à petites cellules claires ou petites cellules principales, formés d'éléments identiques, mais plus petits, à noyau rond et riche en chromatine.

Nos 4 autres observations (2, 14, 15, 17) correspondent à ce type cytologique.

Ces deux types cellulaires sont ceux qui sont habituellement rencontrés. Il faut y ajouter deux types beaucoup plus rares :

- les adénomes à cellules de grossesse, formés de cellules cylindriques ou cubiques, à cytoplasme coloré par l'éosine, identiques aux cellules hyperplasiques rencontrées au cours de la grossesse.

- les adénomes à cellules foetales ou indifférenciées (KRAUSE), formés d'éléments analogues à ceux rencontrés dans l'hypophyse embryonnaire, caractérisés par un cytoplasme clair, et des noyaux très allongés, grêles ; très riches en chromatine disposée en bâtonnets.

L'identification du type cytologique, pourtant d'un grand intérêt doctrinal, est en réalité souvent très difficile du fait de la fréquence des altérations morphologiques cellulaires secondaires aux conditions de prélèvement en cours d'intervention. Ce fait, joint aux divergences d'interprétations concernant la cellule chromophobe en général, à l'absence de corrélations histo-cliniques remplacées parfois par de profondes divergences, rend sans doute compte de la relative indifférence souvent manifestée à l'égard de cette classification. Peut-être néanmoins l'application des nouvelles techniques de coloration histologique la remettra-t-elle demain au premier plan.

2) Classification selon le type structural.

Elle a la préférence de la majorité des auteurs, permettant elle aussi de distinguer 4 types d'adénomes :

- la forme trabéculaire (DOTT et BAILEY) ou sinusoïde (CUTLER, SCHNITKER, BRION et FANJOUX) ou alvéolaire (COURTELLEMONT), où les cellules sont disposées en travées tortueuses rappelant les travées de l'hypophyse normale.

Elle représente selon NURNBERGER 31 %, selon SCHNITKER 37 % des A.C.

- la forme massive, ou en nappe, ou diffuse : les cellules sont ici disposées en larges nappes, semées de petits tractus conjonctifs irréguliers, isolés ou découpant la tumeur en vastes plages.

Elle représente selon les mêmes auteurs respectivement 54 % et 57 % des A.C.

- la forme papillaire (15 % pour NURNBERGER) n'est pas admise par tous les auteurs, (BAILEY la rapporte à la forme trabéculaire). Elle réalise un agencement particulier des travées cellulaires, le long des septa conjonctivo-vasculaires.

- les formes inclassables ou formes mixtes représentent des intermédiaires ou des associations des 3 types précédents.

Cette classification a l'avantage d'une plus grande facilité d'identification que la classification cytologique qu'elle permettrait d'ailleurs parfois de confirmer, KERNOHAN et SAYRE admettant en effet que :

- la forme sinusoïde appartiendrait aux seuls adénomes chromophobes.
- la forme massive autant aux chromophobes qu'aux éosinophiles.
- la forme papillaire aux chromophobes et parfois aux éosinophiles.

LES PROBLEMES LITIGIEUX

1 - LA DEFINITION MEME DE L'ADENOME

Cette question qui rejoint de très près l'histogenèse de l'adénome, et ses rapports avec l'hyperplasie simple, est posée avec une certaine acuité par la fréquence des formations adénomateuses hypophysaires retrouvée à l'autopsie de sujets décédés d'affections diverses mais n'ayant présenté aucun symptome permettant de suspecter une étiologie pituitaire. Déjà signalés par ROUSSY et OBERLIN dans 10 % des cas, ces adénomes infracliniques ont fait l'objet d'une étude systématique de COSTELLO qui, sur 1 000 hypophyses examinées, trouve un et souvent plusieurs adénomes, de taille variable dans 225 d'entre elles, soit 22 %, avec un total de 265 adénomes, 52,8 % de chromophobes, 27,2 % de basophiles, 7,5 % d'éosinophiles et 12,4 % d'adénomes mixtes.

Les mêmes auteurs, auxquels se joignent COURJON, KERNOHAN et SAYRE, YOUGUSHBAND et HORRAX, insistent sur l'absence de critères absolus permettant de différencier une formation adénomateuse d'une hyperplasie simple, et même d'un tissu glandulaire normal. Trois particularités permettent en effet théoriquement de définir l'adénome :

- la présence de modifications architecturales. Mais la forme trabéculée rappelle de très près la structure hypophysaire normale. Et le groupement, volontiers en ilôts, des cellules basophiles normales, peut simuler un adénome en nappe.

- l'uniformité des éléments cellulaires. Mais le tissu adénomateux peut englober des travées cellulaires intactes, et les adénomes ne sont que rarement strictement monomorphes.

- la présence d'une capsule. Mais l'adénome hypophysaire ne possède pas de capsule propre, et ce qui dans un adénome assez volumineux semble en tenir lieu, est habituellement interprété comme une condensation des cellules péri-adénomateuses.

Ces difficultés se rencontrent fréquemment dans la pratique courante, à propos d'adénomes pourtant assez volumineux pour avoir une traduction clinique ; si l'adénome géant, évident macroscopiquement, ne peut prêter à confusion, il convient de signaler ici encore, avec BRIONet FANJOUX, les difficultés souvent éprouvées par l'histologiste, pour faire la preuve, non seulement du type, mais de

l'existence même de l'adénome : les fragments ramenés par les instruments au cours d'un curetage de la selle pour un adénome strictement enclos, sont souvent petits, déchiquetés et impossibles à différencier des restes de tissu hypophysaire plus ou moins altérés sous l'influence de la compression tumorale. Le chirurgien, dont le geste était certes dicté par la clinique, se voit souvent frustré en pareil cas, de la justification de sa décision.

2 - LE PROBLEME DES ADENOMES MIXTES -

C'est certainement un des problèmes les plus confus de la pathologie hypophysaire.

Un adénome peut en effet être mixte :

- par son type histologique, de signification intermédiaire.
- par son tableau clinique associant une séméiologie d'hyper-fonctionnement isolé et un déficit des autres fonctions hypophysaires.

Quels sont les aspects histologiques, quels sont les tableaux cliniques envisagés sous le vocable d'adénomes mixtes, y a-t-il une relation entre l'histologie et la clinique, tels sont les problèmes posés par les adénomes mixtes.

Négligeant les exceptionnelles associations basophile-chromophobe ou encore basophile-éosinophile, jamais rencontrées chez l'enfant, nous n'envisagerons que le cas habituel, l'adénome mixte éosinophile-chromophobe.

1) Histologiquement, un adénome peut être qualifié de mixte :

- soit par suite d'un aspect équivoque de la cellule adénomateuse
- soit par la présence simultanée de deux types cellulaires différents.

a- les adénomes de type cellulaire incertain (DOTT et BAILEY, CUSHING, ROUSSY et OBERLIN)

Appelés aussi parfois adénomes à cellules de transition, ils sont caractérisés :

- soit par des cellules d'aspect franchement éosinophile mais dont le cytoplasme ne contient que très peu ou pas de granulations.
- soit par des cellules d'aspect chromophobe, mais renfermant un certain nombre de granulations, soit en couronne, soit disséminées à

l'intérieur du cytoplasme.

Si l'on tient compte des difficultés déjà signalées de l'examen histologique, des artefacts de fixation, et du fait que dans certains cas, les granulations ne peuvent être mises en évidence que par des colorations spéciales, on peut admettre que bon nombre d'adénomes de ce type relèvent en fait d'insuffisances techniques.

b- Les adénomes caractérisés par l'association de deux types cellulaires différents (ROUSSY et OBERLIN, COURJON, KERNOHAN et SAYRE).

Plusieurs aspects histologiques peuvent réaliser cette dualité cytologique :

- signalons avec COSTELLO qu'un AC n'est qu'exceptionnellement pur : un très petit pourcentage de cellules éosinophiles est habituellement présent, disséminé parmi l'ensemble des cellules chromophobes.

- l'absence de capsule vraie autour de l'adénome explique la possibilité d'un englobement partiel de fragments hypophysaires sains par la prolifération d'un AC. pur.

- de même, COURJON insiste sur la fréquence de la réaction éosinophile dans le tissu hypophysaire restant autour d'unA.C., cette réaction pouvant être interprétée comme une réaction de défense ou un phénomène de compensation.

- à l'inverse, les adénomes éosinophiles peuvent, à côté d'éléments cellulaires typiques, bourrés de granulations, révéler des cellules qui ne présentent des granulations que dans une partie du cytoplasme, d'autres qui en sont totalement dépourvues, apparaissant comme des cellules vieillies, déchargées.

- Ces différents aspects représentent en somme des "faux" adénomes mixtes, à côté desquels l'adénome mixte authentique se caractérise par la présence, à l'intérieur d'un tissu tumoral ayant partout la même structure architecturale, d'îlôts cellulaires de type différent.

2) Cliniquement, deux tableaux méritent le vocable de mixtes :

- l'acromégalie fugitive de CUSHING, succession dans le temps d'un syndrome acromégaloïde, puis d'un syndrome d'insuffisance hypophysaire globale.

- l'association simultanée des deux mêmes syndromes (DOTT et BAILEY).

3) Corrélations histo-cliniques

Si la classification initiale de CUSHING, opposant les AC., inertes, aux adénomes chromophiles, fonctionnels, reste le plus souvent valable, les exemples ne manquent pas de cas où, à une séméiologie clinique d'insuffisance hypophysaire globale correspond histologiquement un adénome mixte, l'association inverse étant plus rarement rencontrée. La définition du caractère chromophobe de l'adénome étant en de tels cas délicate, nous donnerons ici les règles générales qui nous ont guidés dans le choix de nos observations :

- les adénomes à séméiologie chromophobe mais à traduction histologique mixte (cas 9, 10, 11) ont été rangés parmi les A.C. : la fréquence des causes d'erreurs, les divergences d'interprétation en fonction des observateurs nous ont fait préférer aux critères trop mouvants de l'histologie, les arguments quand même beaucoup plus sûrs de la clinique.

- Nous avons écarté à l'inverse, quelque soit le type histologique, les adénomes possédant une composante clinique éosinophile, même si l'ensemble des autres fonctions hypophysaires était déficiente. L'explication depuis longtemps énoncée, selon laquelle la prolifération tumorale éosinophile aboutit à la destruction du tissu hypophysaire sain, nous semble bien suffisante pour rendre compte de ce phénomène.

- Bien que nous n'ayons pas rencontré chez l'enfant de tableau répondant à l'acromégalie fugitive, il nous semble intéressant de rapporter les trois théories envisagées pour expliquer le fait :
  . adénome initialement éosinophile, passant ultérieurement au stade chromophobe, soit par transformation cellulaire vraie, soit par épuisement de l'activité sécrétoire au profit de l'activité proliférative.
  . adénome chromophobe, mais avec initialement une prolifération éosinophile péri-adénomateuse assez intense pour donner une traduction clinique d'acromégalie.
  . adénome double au départ, avec étouffement ultérieur de la lignée chromophile, plus différenciée, par la lignée chromophobe, plus proliférative.

3 - LE PROBLEME DES ADENOMES MALINS -

Avec le problème des adénomes malins, nous retrouvons encore une question de terminologie et de définition.

Néanmoins, les avis étant actuellement quasi unanimes, et plutôt que de reprendre les discussions qui ont préludé à cette unanimité, nous nous contenterons de signaler que l'A.C. peut prendre histologiquement un type malin, caractérisé par la présence de monstruosités nucléaires, de mitoses nombreuses, d'une importante réaction du stroma, mais que cette constatation n'implique en aucun cas l'idée d'une malignité clinique de la tumeur, ni même d'un potentiel prolifératif particulièrement développé.

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Trois aspects schématiques peuvent être rencontrés au cours de l'évolution de l'A.C. :

- la forme enclose, intra-sellaire
- les formes expansives, à developpement surtout extra-sellaire.
- les formes compliquées ou inhabituelles.

LA FORME ENCLOSE

Elle représente à la fois l'aspect initial du tout AC. et la forme anatomique la plus fréquemment rencontrée (86 % dans les grandes statistiques de CUSHING et OLIVECRONA). Bien que la discrimination en soit assez difficile à effectuer à la lecture des protocoles opératoires, nous avons eu la surprise de ne la rencontrer que rarement chez l'enfant (3 fois sur les 14 observations apportant des précisions suffisantes : obs. 1, 3, 21).

Elle est caractérisée par le développement intra-sellaire de l'adénome, que la loge hypophysaire soit normale ou agrandie pathologiquement.

Nodule de coloration variable du blanc au brun, de consistance généralement molle, bien limité et initialement situé dans le lobe

antérieur, l'adénome va, au cours de la phase initiale de son développement, être responsable de deux sortes de phénomènes :

1) Le refoulement du tissu hypophysaire sain et son écrasement contre les parois ostéo-dure-mériennes de la loge hypophysaire. Le retentissement endocrinien n'en sera pas moins relativement tardif du fait de :

- la réserve d'espace disponible laissée par l'hypophyse qui n'occupe guère que 50 à 70 % du volume total de la loge.

- la réserve fonctionnelle de l'hypophyse qui semble considérable : SMITH en effet a montré chez l'animal que 30 % du tissu hypophysaire suffisaient à assurer un fonctionnement correct, et 10 % à empêcher la grande insuffisance hypophysaire. COSTELLO chez l'homme retrouve également plusieurs cas d'adénomes volumineux, détruisant presque totalement la glande, sans traduction clin ique.

2) L'agrandissement de la loge hypophysaire, qui représente en quelque sorte une troisième réserve : il survient en effet avant que la totalité de la glande ne soit détruite. Cet agrandissement s'effectue par un refoulement de toutes les parois :

- paroi externe, refoulée à l'intérieur du sinus caverneux, mais assez résistante pour s'opposer le plus souvent à l'invasion du sinus.

- paroi antérieure, inférieure et postérieure, qui malgré leur nature osseuse, sont les plus rapidement refoulées du fait du remodelage osseux.

- paroi supérieure enfin dont le soulèvement en dôme écrase la face inférieure du chiasma : la séméiologie oculaire, bien qu'extra-sellaire, est en effet un signe habituel d'adénomes pourtant strictement intra-sellaires.

LES FORMES EXTENSIVES

Elles représentent l'évolution habituelle d'un A.C. laissé à lui-même. Rares chez l'adulte, elles semblent beaucoup plus fréquentes chez l'enfant. Elles sont définies par l'effraction d'une ou plusieurs des parois de la loge hypophysaire, et l'issue de l'adénome à l'extérieur de cette loge. Elles sont graves car elles rendent plus difficile et plus dangereuse l'exérèse chirurgicale.

1) Les expansions supérieures

Ce sont de loin les plus fréquentes, autant chez l'adulte que chez l'enfant : ce type d'expansion est en effet retrouvé dans nos 11 observations d'adénomes extensifs (obs. 2, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 15, 16, 17, 19).

Ayant effondré la tente de l'hypophyse qui semble représenter le point faible de la loge, l'expansion de l'adénome pourra, à partir de là, s'effectuer dans trois directions : rétro-chiasmatique, temporale ou sous-frontale.

1- L'expansion rétro-chiasmatique

C'est la plus grave du fait de l'atteinte hypothalamique. Elle se fait en effet surtout vers le haut, réalisant initialement le petit nodule rétro-chiasmatique de l'adénome encore enclos, remplissant ultérieurement la citerne interpédonculaire, écrasant les formations hypothalamiques, bombant dans le plancher du 3e ventricule puis le remplissant plus ou moins, pouvant réaliser une hydrocéphalie par oblitération des deux orifices de MONROE ou de l'aqueduc de SYLVIUS.

Parfois l'expansion est plus basse et postérieure, comprimant la face antérieure du tronc cérébral ou les dernières paires crâniennes.

2- L'expansion temporale s'échappe latéralement ou en arrière, le long de la bandelette optique, pour gagner la vallée sylvienne et comprimer le lobe temporal.

3- L'expansion pré-chiasmatique sous-frontale peut rester médiane et se développer entre les hémisphères, ou au contraire s'incruster plus ou moins profondément dans un lobe. Elle est caractérisée par sa latence clinique, d'où le volume énorme qu'elle peut acquérir, ce type d'adénome réalisant pour CUSHING la plus volumineuse des tumeurs intra-crâniennes.

2) Les expansions inférieures

Contrairement à ce que l'on pourrait croire, la mince lame de tissu compact qui sépare en avant la paroi dure-mérienne inférieure de la selle du sinus sphénoïdal représente un plan de résistance supérieure à la couche pourtant plus épaisse d'os spongieux qui forme la portion postérieure de la paroi inférieure de la loge. C'est donc le plus souvent par l'arrière que débutera l'expansion inférieure qui, ultérieurement, pourra se développer dans trois directions :

- expansion postérieure, effondrant la lame basillaire pour faire irruption dans la fosse cérébrale postérieure.

- expansion inférieure, faisant hernie au toit du rhino-pharynx et pouvant même envahir les fosses nasales.

- expansion antérieure enfin, avec envahissement du sinus sphénoïdal, des cellules ethmoïdales, et parfois propagation secondaire extra-durale dans l'étage antérieur par perforation du jugum.

3) Les expansions latérales -

Rare et cependant bien connue depuis les travaux de TRUMBLE et JEFFERSON, l'expansion latérale pénètre dans le sinus caverneux en passant le plus souvent au-dessus de la carotide et du M.O.E. Englobant parfois l'artère, elle ne la comprime pratiquement jamais. Atteignant la paroi externe du sinus, elle la fait bomber, la plaquant avec ses nerfs contre le lobe temporal. Poursuivant ultérieurement sa poussée, elle s'étend, soit en avant vers la fente sphénoïdale et parfois jusque dans l'orbite, soit en arrière en direction de la pointe du rocher, exceptionnellement en dehors, décollant la dure-mère et cheminant par voie extra-durale dans l'étage moyen.

LES FORMES COMPLIQUEES ET INHABITUELLES

1) Les adénomes kystiques et hémorragiques.

Ils réalisent des cavités creusées au sein de l'adénome, le plus souvent intra-sellaires, mais parfois au sein d'une expansion.

Le liquide contenu dans ces cavités est :

- tantôt hémorragique, le processus de formation kystique semblant lié à un infarctus intra-adénomateux peut-être par croissance trop rapide de la tumeur comprimant ses propres vaisseaux.

- tantôt jaune-citron, ce qui peut résulter d'une hémorragie ancienne et résorbée, d'une transsudation plasmatique ou peut-être de la sécrétion des cellules adénomateuses, réalisant une vésicule colloïde géante.

- Exceptionnellement, le kyste peut subir une transformation lipidique, réalisant un aspect trompeur de crânio-pharyngiome.

- C'est sans doute à des précipitations calciques au niveau de la paroi

de tels kystes qu'il faut rapporter les exceptionnelles calcifications radiologiques des AC.

La formation des kystes hémorragiques, la possibilité d'hémorragies à l'intérieur de kystes déjà constitués, la possibilité enfin de ruptures de kystes hémorragiques, rendent sans doute compte d'anomalies rencontrées parfois dans l'évolution séméiologique habituellement très lentement progressive de l'A.C. : décompensation endocrinienne brutale, apparition brusque de signes visuels nouveaux ou d'un tableau d'H.I.C., hémorragie méningée. L'observation 7 qui montre l'apparition brutale d'un syndrome d'H.I.C. chez un enfant ne présentant que des céphalées vagues depuis 4 ans, répond très probablement à l'hémorragie intra-kystique retrouvée à l'intervention.

Certains facteurs ont pu être incriminés comme favorisant l'apparition de ces développements hémorragiques aigus :

- la mise en oeuvre d'un traitement radiothérapique
- l'institution d'un traitement hormonal (oestrogènes et surtout hormone de croissance).
- plus rarement un traumatisme.

De ces adénomes hémorragiques peuvent être rapprochés les adénomes vasculaires, parfaitement imprégnés à l'artériographie, dont GUIOT nous permet de rapporter une observation dont nous n'avons retrouvé l'équivalent nulle part dans la littérature.

La fréquence des adénomes kystiques varie à l'intérieur des statistiques d'adultes entre 10 % (MOGENSEN, RAND) et 17 % (CUSHING). Nous les retrouvons pour notre part 2 fois dans nos observations (obs. 7 et 8).

Nous n'avons pas retrouvé d'adénomes calcifiés ni de kystes intra-adénomateux à cristaux de cholestérine.

2) Les adénomes suppurés.

Absolument rarissimes, ils n'ont été retrouvés que 3 fois dans la littérature, et n'ont été les trois fois diagnostiqués qu'opératoirement, aucun signe clinique ou biologique n'ayant permis de faire suspecter la suppuration.

Obs.	Anatomie macroscopique	Etude histologique
1	intra-sellaire probable	?
2	extension ant. - sup.	AC à petites cellules claires
3	intra-sellaire	AC de variété indéfinissable
4	Ad. géant, très vasculaire extension ant-sup.	AC de type indéfinissable
5	intra et sans doute extra sellaire, fibreux	AC probable, de type indéfinissable.
6	intra et supra-sellaire	AC
7	supra-sellaire. Hémorragie intra-kystique probable	AC à cellules uniformes
8	supra-sellaire. Hémorragie intra-tumorale probable	AC à grandes cellules claires.
9	?	Adénome mixte
10	?	Adénome mixte avec pourcentage important d'éosinophiles
11	?	Adénome mixte
12	?	AC pur
13	?	AC pur
14	supra-sellaire	AC trabéculé à petites cellules principales
15	intra et supra-sellaire participation fibreuse	AC à petites cellules principales
16	extension ant.-inf., sup. post.	AC
17	extension hypothalamique	AC à petites cellules claires
18	?	AC
19	supra-sellaire probable	AC typique
20	?	AC typique
21	intra-sellaire	AC

TABLEAU I - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ETIOLOGIE

FREQUENCE

La rareté de l'A.C. chez l'enfant est un dogme solidement établi depuis CUSHING qui soulignait son caractère exceptionnel avant la puberté.

Ayant revu à ce sujet les différentes statistiques de la littérature, nous ne donnerons les résultats que de celles dont nous sommes absolument certains, tant du point de vue du caractère strictement chromophobe de l'adénome que de sa survenue chez l'enfant avant l'âge de 16 ans. Certaines précisions qui nous ont été aimablement fournies par les auteurs expliquent que l'on puisse parfois relever quelques divergences entre les résultats que nous donnerons et ceux initialement publiés.

Cette fréquence peut être envisagée selon un triple point de vue :

- fréquence par rapport à l'esnemble des A.C.
- fréquence par rapport aux autres tumeurs intra-craniennes de l'enfant.
- fréquence par rapport aux autres types d'adénomes hypophysaires.

1) Fréquence par rapport à l'ensemble des A.C.

Toutes les statistiques mettent en évidence la rareté de l'A.C. avant 16 ans :

- HENDERSON-CUSHING :	3 sur 260 A.C.
- NURNBERGER et KOREY :	1 sur 117
- YOUNGUSHBAND et HORRAX :	0 sur 164
- DECKER et LAUTER :	0 sur 66
- BAKAY - OLIVECRONA :	0 sur 232
- RICHMOND :	0 sur 177
- TONNIS :	0 sur 264

L'étude de MOGENSEN fait par contre figure de privilégiée en rapportant sur 60 A.C., les 4 cas rapportés dans nos observations, auxquels l'auteur a pu joindre un cinquième ne rentrant pas à l'intérieur de ce groupe.

Bien que pour cette étude globale, le critère d'âge se rapporte cette fois, non plus au début des symptômes, mais au moment du diagnostic, l'extrême rareté de la maladie est soulignée par les chiffres globaux obtenus : 8 sur 1 340, soit 0,6 %.

2) Fréquence par rapport aux autres tumeurs intra-craniennes de l'enfant.

Comme il nous a semblé utile de rapporter également à titre comparatif le nombre de craniopharyngiomes, nous ne mentionnerons ici que les statistiques sur lesquelles nous possédons des renseignements à ce sujet :

- HERTZ et ROSENDALL :	153	tumeurs	I	A.C.	11	cranio P.
- TONNIS :	365	-	0	-	34	-
- PAILLAS et coll.	92	-	0	-	7	-
- LEPINTRE et coll.	248	-	1	-	13	-
- TROUPP	183	-	2	-	6	-
- ZULCH	234	-	1	-	16	-

Soit au total, sur 1 275 tumeurs intra-craniennes chez l'enfant, 5 (0,4 %) A.C. pour 87 (6,8 %) craniopharyngiomes.
Soit encore I A.C. pour 17 craniopharyngiomes.

A titre de comparaison, nous rapportons chez l'adulte les statistiques de CUSHING (260/2 023), OLIVECRONA (180/3800), TONNIS (206/4156), YOUGUSHBAND (105/1467), donnant un total de 751 A.C. sur 11 446 Tumeurs intra-craniennes, soit 6,6 %.

Par rapport à l'ensemble des tumeurs intra-craniennes, l'A.C. est donc 16 fois plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant, mais aussi fréquent chez l'adulte que le craniopharyngiome chez l'enfant.

3) Fréquence par rapport aux autres adénomes hypophysaires.

Le manque d'unicité des terminologies concernant les Adénomes hypophysaires, les discussions relatives à l'individualité même de certains types d'adénomes (adénomes mixtes, adénomes malins, adénomes basophiles) rendent compte des divergences rencontrées dans les statistiques d'adultes : CUSHING (260 chromophobes, 67 acidophiles, 11 adénocarcinomes) ; BAKAY (232 chromophobes, 55 acidophiles ou mixtes, 2 basophiles, 3 malins), KERNOHAN (565 chromophobes, 30 éosinophiles). Il n'est possible d'avoir une idée d'ensemble que du pourcentage des A.C. par rapport à l'ensemble des adénomes hypophysaires, pourcentage qui varie selon les statistiques entre 75 et 90 %.

Bien qu'il soit impossible d'apporter des chiffres chez l'enfant, il semble qu'un pourcentage à peu près identique soit retrouvé chez lui.

INFLUENCE DU SEXE

Les résultats pour nos 21 observations (11 garçons, 10 filles) rejoignent parfaitement les résultats des statistiques d'adultes qui toutes, sauf celle de YOUGUSHBAND qui trouve une égalité, soulignent la légère prédominance pour le sexe masculin (719 hommes, 560 femmes pour l'ensemble des 7 statistiques de NURNBERGER et KOREY, YOUGUSHBAND et HORRAX, BAKAY-OLIVECRONA, RAND, KERNOHAN et SAYRE, MOGENSEN, DAVIDOFF et FEIRING).

AGE d'APPARITION

Si dans nos 21 observations, la moyenne d'âge au moment du diagnostic se situe à 13 ans 10 mois, celle correspondant au début des signes cliniques est beaucoup plus basse : 10 ans 9 mois.

Le début des symptômes se situe en effet (tableau 9, P.208) :

- chez 3 enfants en dessous de 9 ans
- chez 2 enfants à 9 ans
- chez 1 enfant à 10 ans
- chez 14 enfants entre 11 et 14 ans.

Il n'est pas mentionné dans l'observation 19.

Si l'on tient compte du retard probable d'apparition des signes cliniques sur le début anatomique, on peut donc admettre que, dans la grande majorité des cas, l'apparition de l'adénome coïncide avec le début de la période pubertaire, ce qui rejoint les constatations de CUSHING, ERDHEIM et STUMM, SELYE, GARDNER et LOEPER qui insistent sur l'importance des facteurs génitaux dans la genèse des adénomes hypophysaires.

Si l'on en juge d'après les signes cliniques observés chez l'adulte, et notamment chez la femme l'existence d'une aménorrhée primaire, l'on est autorisé à penser qu'un certain nombre d'adénomes dépistés chez l'adulte, remontent en réalité à l'enfance ou à l'adolescence.

SEMEIOLOGIE ANALYTIQUE

Quel que soit l'âge auquel il survient, l'A.C. se traduit, par suite de son point de départ intra-sellaire, par une double séméiologie :

1) Une séméiologie endocrinienne, classiquement du type insuffisance, secondaire à la destruction du tissu hypophysaire sain sous l'influence de la pression exercée sur lui par la prolifération adénomateuse.

Cette insuffisance hypophysaire peut être globale, réalisant un tableau de pan-hypopituitarisme. Elle peut être également dissociée par atteinte préférentielle d'une ou plusieurs sécrétions hormonales. Mais cette dissociation n'est le plus souvent qu'apparente : si l'insuffisance hypophysaire peut être en effet assez intense pour entraîner, soit directement, soit par l'intermédiaire du déficit glandulaire périphérique, un tableau clinique et biologique immédiatement évocateur, elle est souvent assez larvée pour ne pouvoir être mise en évidence que par des investigations biologiques poussées.

L'idéal en matière d'exploration hypophysaire serait évidemment de pouvoir doser directement les taux hormonaux dans les liquides biologiques. Malheureusement, les méthodes proposées dans ce but sont habituellement difficiles dans leur réalisation technique, incertaines dans leurs résultats, et ne peuvent à l'heure actuelle entrer qu'exceptionnellement dans le domaine de l'application clinique. Aussi pratiquement,

est-on bien obligés de n'essayer de juger de l'activité hormonale hypophysaire qu'indirectement, par l'étude du retentissement clinique ou métabolique ou celle du comportement de la glande réceptrice périphérique.

Nous étudierons donc successivement les moyens par lesquels actuellement on peut mettre en évidence l'insuffisance de chaque hormone ou stimuline prise isolément.

2) Une séméiologie tumorale

Tumeur développée à l'intérieur de la cavité cranienne, l'adénome se comporte comme une tumeur cérébrale, responsable donc d'un syndrôme général d'H.I.C. et de signes particuliers tenant à sa localisation. Les signes relevant de ce comportement tumoral sont essentiellement des signes visuels et radiologiques, auxquels peuvent s'adjoindre des signes neurologiques en fonction du volume et du siège des expansions.

SEMEIOLOGIE ENDOCRINIENNE

L'INSUFFISANCE EN HORMONE DE CROISSANCE

Responsable chez l'enfant du nanisme hypophysaire, c'est chez lui l'insuffisance la plus facile à suspecter, mais aussi la plus difficile à affirmer. Ceci à tel point qu'habituellement, la preuve de l'origine hypophysaire d'un nanisme est précisément recherchée par l'étude du déficit des autres fonctions hypophysaires.

ETUDE CLINIQUE

Cliniquement, le tableau de nanisme hypophysaire est très évocateur :

1- L'aspect de l'enfant est celui d'un nanisme harmonieux (l'adulte vu par le petit bout de la lorgnette).

La morphologie corporelle est harmonieuse, mais l'enfant présente volontiers un aspect potelé et même un peu trappu, avec des épaules larges par rapport au reste du corps. Les membres par contre sont plutôt longs et graciles avec des extrémités menues.

L'aspect de la face est caractérisé par la dissociation entre

des traits qui restent fins et poupins, et une peau fine, sèche, vite flétrie, avec apparition prématurée de rides au niveau des commissures. Le menton est petit, peu dessiné, en retrait. Les cheveux sont fins et fournis, mais les sourcils peuvent être rares.

2- Mais mieux que l'aspect clinique, c'est l'étude du morphogramme qui précise le mieux le type du nanisme.

Celui-ci comporte la détermination du poids, de la taille, de l'envergure, des segments supérieur et inférieur, du rapport SS/SI, et la détermination de l'âge osseux par l'étude radiologique des points d'ossification.

Si l'on excepte une certaine tendance à l'obésité, retrouvée 8 fois sur les 9 de nos observations comportant un retard de croissance (Obs. 1, 3, 6, 11, 13, 14, 15, 17), le morphogramme objective le caractère harmonieux du nanisme : l'envergure est en effet normale pour la taille, de même que le rapport SS/SI.

Quant à l'âge osseux, il est classiquement en matière d'insuffisance hypophysaire intermédiaire entre l'âge chronologique et l'âge statural. Des 3 seules de nos observations qui nous apportent des données sur l'âge osseux, une seule (obs. 6), est conforme à ces données. Une autre (obs. 3) rapporte un âge osseux égal à l'âge statural. La troisième par contre montre un âge osseux inférieur à l'âge statural (obs. 1)

L'étude du morphogramme permet encore de préciser, par rapport aux mensurations antérieures (renseignements fournis en général par la Médecine scolaire), de déterminer la courbe de la croissance dans le temps. Si, au cours du nanisme hypophysaire idiopathique, l'arrêt de croissance débute à l'âge de 3-4 ans (et jamais avant), il est habituellement beaucoup plus retardé dans l'adénome et variable en fonction du retentissement de la tumeur sur l'activité hypophysaire. Un point néanmoins reste commun et caractéristique : c'est qu'il ne s'agit pas d'un véritable arrêt de croissance, mais seulement d'un ralentissement de celle-ci qui se poursuit à un rythme de 1 à 3 cms par an.

LES ETUDES METABOLIQUES

Elles donnent davantage une vue d'ensemble sur le fonctionnement hypophysaire en général que sur l'insuffisance en GH prise isolément :

- les perturbations du test de l'eau reflètent bien davantage l'insuffisance surrénalienne et parfois même thyroïdienne que l'insuffisance en GH qui doit néanmoins en être partiellement responsable.

- il en est de même des épreuves d'hyperglycémie provoquée et de sensibilité à l'insuline qui révèlent la faillite des systèmes hyperglycémiants (GH, mais surtout glycocorticoïdes).

- le bilan azoté est négatif, même si la balance calorique est positive. Mais la mise en oeuvre d'un tel bilan est longue, délicate, et là encore on note l'interférence d'autres hormones (notamment androgènes).

- l'Etude du bilan phospho-calcique semblait plus prometteuse parce que plus spécifique. En fait, il semble bien que, si l'hyperphosphorémie est habituellement rencontrée dans l'acromégalie, l'insuffisance en GH ne s'accompagne que rarement de la réaction inverse. D'autres facteurs, hormonaux (parathyroïdes) ou extra-hormonaux (rénaux en particulier), sont d'ailleurs capables, beaucoup plus que les variations de la sécrétion de GH, de bouleverser le métabolisme phospho-calcique.

YOUGUSHBAND et HORRAX signalent avoir trouvé dans l'adénome chromophobe de l'adulte un taux moyen de P sanguin bas (38 mgr %). Par contre, GUIOT et MICHARD ont trouvé sur 18 cas 17 fois une phosphorémie normale et une seule fois une hypophosphorémie nette (25 mgr). NURNBERGER de même ne trouve une hypophosphorémie que 5 fois sur 80.

Dans les deux seules de nos observations avec nanisme où la phosphorémie fut étudiée, elle fut trouvée une fois normale à 44 mgr (obs. 1), l'autre fois subnormale à 39 mgr (obs. 4)

Il convient d'ailleurs de noter que le taux du P est normalement plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, et ces chiffres doivent être interprétés en fonction de cette notion.

LES METHODES DE DOSAGE BIOLOGIQUE DIRECT

Elles représentent donc la seule manière de juger biologiquement de façon valable l'insuffisance en GH. Elles souffrent malheureusement de toutes les critiques que nous avons formulées relatives aux dosages des hormones hypophysaires.

Parmi les méthodes proposées, retenons les trois principales :

1- Le test classique du tibia du rat hypophysectomisé. C'est une méthode biologique par laquelle on mesure, après injection pendant 4 jours du

produit à examiner, l'augmentation de l'épaisseur du cartilage tibial. Cette augmentation est proportionnelle au logarithme de la dose injectée.

Cet excellent test est assez fidèle pour avoir été choisi pour étalonner les préparations de Somathormone. Son manque de sensibilité le rend néanmoins inapplicable en clinique.

2- L'étude du pouvoir de sulfatation du Sérum (DAUGHADAY, 1958).

C'est également une méthode biologique mais réalisée in vitro sur une culture de cellules cartilagineuses. L'adjonction au milieu de culture de produits soufrés radio-actifs et d'hormone de croissance montre que la vitesse de captation du soufre radio-actif est proportionnelle à la concentration du milieu en hormone de croissance. Par cette méthode, DAUGHADAY trouve des indices moyens de captation de 5,4 chez l'acromégale, 0,8 chez le sujet normal, et 0,11 chez des sujets hypophysectomisés.

3- Le dosage immuno-chimique (READ et STONE, 1958). Basée sur le pouvoir antigénique de la GH (antigénicité d'hormone et d'espèce: COLLIP et ANDERSON), c'est la méthode la plus précise et la plus sensible, et probablement la technique d'avenir (RABEN). Elle n'est malheureusement pas encore employée en France.

Elle utilise comme réactif l'association Sérum de lapin anti GH humaine + Globules Rouges revêtus de GH humaine après tannage. Le sérum anti-GH précipite les G.R. ainsi revêtus. Le taux de GH sérique est déterminé par la quantité du sérum à examiner qu'il faut adjoindre au préalable au sérum anti-GH humaine pour empêcher secondairement l'agglutination des G.R revêtus.

Des taux normaux de 0,2 à 0,5 microgr. par cc ont été trouvés par cette méthode qui n'a pas encore à notre connaissance été appliquée dans l'exploration d'un adénome chromophobe chez l'enfant.

L'INSUFFISANCE EN A.C.T.H.

Souvent présente, l'insuffisance surrénale secondaire revêt volontiers au cours de l'A.C. un aspect particulièrement larvé, soit parce que les symptômes en sont masqués par ceux de la tumeur, (JEFFERSON), soit plus souvent du fait de son caractère habituellement fruste.

Sa recherche n'en présente pas moins un intérêt considérable, non seulement sur le plan doctrinal, mais surtout sur le plan pratique : seule sa connaissance permet en effet de mettre en oeuvre un traitement substitutif, actuellement capable d'éviter les graves complications d'insuffisance surrénalienne aiguë, spontanées ou post-opératoires.

D'où la nécessité absolue d'un bilan biologique poussé permettant à la fois de préciser l'existence ou non d'un déficit en A.C.T.H., et l'importance de ce déficit.

ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique ne présente en effet rien de particulièrement évocateur :

1) Des trois signes cardinaux de l'insuffisance surrénale :

- la pigmentation est remplacée dans l'insuffisance secondaire par une pâleur excessive qui fait certainement intervenir un déficit en hormone mélanocyto-stimulante.

- l'asthénie semble se retrouver avec une certaine fréquence dans la maladie de l'adulte (JEFFERSON, GUIOT et MICHARD). Elle n'est signalée qu'une fois dans nos 21 observations (17).

- parmi les troubles digestifs, seuls sont valables diarrhée et douleurs abdominales, jamais relevées dans nos observations. Nausées et vomissements, beaucoup plus fréquents, sont habituellement rapportés à l'H.I.C.

2) Il en est de même des autres signes d'insuffisance surrénale :

- l'amaigrissement fait place à une certaine tendance à l'obésité.

- oligodypsie et oligurie n'ont jamais été relevés

- Quant aux signes cardio-vasculaires, et particulièrement à l'hypotension sur laquelle insistent chez l'adulte BAKAY (entre 8 et 12 dans 29,4 % des cas) et MOGENSEN (inférieure à 11,11 fois sur 59 malades), elle n'est relevée que deux fois chez les 9 de nos enfants où cette étude fut précisée (obs. 4 : 9/5 ; obs. 7 : 9/6.)

Il ne fut jamais retrouvé d'hypertension rapportée par RAND chez l'adulte à la compression hypothalamique.

3) Quant aux crises d'Insuffisance surrénale aiguë, elles sont fréquentes à type de complications post-opératoires, mais ne se rencontrent pratiquement pas dans le tableau clinique spontané. Seule l'obs. 17 rapporte un décès dans des circonstances très mal élucidées et qui faisait peut-être intervenir une participation surrénalienne.

ETUDE BIOLOGIQUE

Nous étudierons successivement :

- les troubles du métabolisme hydrocarboné
- les troubles du métabolisme hydro-électrolytique
- les dosages hormonaux.

LES TROUBLES DU METABOLISME HYDRO-CARBONE -

Tests classiques d'insuffisance surrénalienne, les tests portant sur le métabolisme hydro-carboné peuvent en fait relever, en matière d'insuffisance anté-hypophysaire, d'une double insuffisance hormonale : insuffisance en GH. et insuffisance en A.C.T.H.

En effet, bien que l'effet direct de la G.H. l'oppose à l'effet indirect de l'A.C.T.H., bien que le résultat final profond soit foncièrement différent (néoglycogenèse pour l'A.C.T.H., détournement des glucides vers la protéinogenèse pour la G.H.), leur action commune, anti-insulinique, réalisant une inhibition de l'utilisation des hydrates de carbone, fait que finalement l'insuffisance de l'une ou l'autre de ces deux hormones se traduira par la même séméiologie :

- tendance à l'hypoglycémie
- exagération de la sensibilité à l'insuline.

Or, contrairement à la grande insuffisance anté-hypophysaire réalisée par le syndrome de SHEEHAN, contrairement également à la maladie d'ADDISON primitive où FOURNIER retrouve chez l'enfant un trouble suffisamment intense pour s'accompagner d'accidents hypoglycémiques dans 11,25 % des cas, le déficit surrénalien, quoique sensibilisé par le déficit en G.H. ne s'objectivera au cours de l'A.C. que par des perturbations minimes ou absentes du métabolismes hydro-carboné.

1- L'ETUDE DE LA GLYCEMIE DE BASE -

Elle ne se révèle en effet que très discrètement abaissée :

- chez l'adulte, BAKAY relève une glycémie à jeûn habituellement inférieure à 1 gr %. sans apporter d'autres précisions. YOUGUSHBAND trouve chez 49 A.C. une glycémie moyenne à 0,85 avec des chiffres extrêmes de 0,73 à 1,37.

- la glycémie n'est mentionnée que 5 fois dans nos observations (obs. 1, 2, 3, 4, 17). Le résultat moyen est encore plus haut : 0,93 avec des chiffres extrêmes de 0,77 à 1,09 (tableau 2, p.157).

Le trouble n'est qu'exceptionnellement assez important pour se traduire par des manifestations cliniques, et l'observation 17 qui incrimine dans la cause la mort un coma hypoglycémique fait vraiment figure de rareté.

Il est par contre curieux de noter que parfois chez l'adulte, un A.C. authentique peut s'accompagner d'un véritable diabète :

- 1 cas sur 90 pour BAKAY (diabète qui guérit après hypophysectomie)
- 4 cas chez NURNBERGER et KOREY, corrigés parfaitement par régime + Insuline.
- YOUGUSHBAND rapporte enfin que jamais un diabète antérieur ne fut amélioré par l'apparition d'un A.C., contrairement aux constatations de HOUSSAY chez l'animal.

Nous n'avons pas connaissance de cas équivalents chez l'enfant.

2 - L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE -

Destinée à mettre en évidence l'augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone, déjà signalée par EIDELBERG, DAVIDOFF et CUSHING comme une manifestation d'hypopituitarisme, elle peut être réalisée par voie orale ou IV. Les doses recommandées par WILKINS pour le test oral vont de 2,5 à 1,25 gr/kg selon l'âge de l'enfant.

Schématiquement, l'insuffisance anté-hypophysaire se traduit par une courbe plate, avec souvent une hypoglycémie réactionnelle profonde et durable traduisant la défaillance des mécanismes capables de neutraliser la poussée insulinique réactionnelle à l'hyperglycémie.

Les résultats en sont en fait très décevants au cours de l'A.C. puisque NURNBERGER et KOREY retrouvent sur 80 courbes pratiquées chez l'adulte :

- 17 fois une courbe plate (soit 21 %)
- 42 fois une courbe normale (soit 52 %)
- 19 fois une courbe de type para-diabétique (soit 24 %)

Des résultats sensiblement identiques sont enregistrés par GUIOT et MICHARD sur 14 cas seulement.

Cette épreuve n'a été pratiquée que dans notre observation 3 sans résultats vraiment démonstratifs.

3 - L'EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE INSULINIQUE -

Traduisant la défaillance des processus régulateurs antagonistes de l'insuline, elle montre théoriquement chez l'insuffisant hypophysaire ou surrénalien une réponse hypoglycémique anormalement accentuée et prolongée. D'où ses dangers possibles qui font qu'elle n'a été utilisée que très exceptionnellement par les médecins d'adultes dans l' A.C.

Il s'agit cependant d'une épreuve très sensible, utilisable à condition de respecter certaines précautions :

- n'injecter, au lieu de la posologie habituelle de 1/10 d'unité d'insuline par kg que la moitié ou même le quart de la dose dès qu'une insuffisance hypophysaire ou surrénalienne est suspectée.

- surveiller constamment l'épreuve et se tenir prêt à intervenir dès la moindre alerte par l'injection immédiate de sérum glucosé hypertonique.

Réalisée deux fois dans nos observations, elle a révélé une fois une hypersensibilité à l'insuline (obs. 3), une fois une courbe normale (obs. 1).

LES TROUBLES DU METABOLISMES HYDRO-ELECTROLYTIQUE -

La fonction minéralocorticoïde étant sous la dépendance de

l'aldostérone, donc indépendante de l'anté-hypophyse, on ne peut s'attendre à retrouver ici les troubles humoraux caractéristiques de l'insuffisance surrénalienne primitive. Et c'est sans doute la raison de la rareté des accidents d'insuffisance surrénalienne aiguë.

Reste néanmoins la fonction diurétique de l'Hydrocortisone et de l'A.C.T.H. sur laquelle nous avons déjà insisté et dont l'insuffisance, peu capable de réaliser un tableau clinique spontané, est parfaitement objectivée par une épreuve de grande valeur, simple et sans dangers, destinée à explorer les réactions du rein en face d'un apport hydrique excessif : l'EPREUVE DE DIURESE PROVOQUEE ;

1- TECHNIQUE -

Parmi les multiples variantes techniques décrites, la méthode employée dans le service est celle de ROBINSON-POWER-KEPLER, préconisée par WILKINS.

Elle consiste chez l'enfant au lit :

- à interdire tout apport alimentaire ou liquidien à partir de 18 heures.

- à Recueillir après miction à 21h., d'abord la quantité totale d'urines émises dans la nuit de 21h. à 7h., puis les quantités séparées obtenues par miction toutes les heures (soit 7 à 8, 8 à 9, 9 à 10, 10 à 11, 11 à 12).

- parallèlement à faire boire à l'enfant entre 8h. et 8h. 45, 20 cc d'eau/kg de poids.

2 - RESULTATS NORMAUX ET VALEUR DU TEST-

Cette méthode donne deux sortes de renseignements :

1) L'aptitude du rein à conserver le Sodium, se traduisant par la diminution nocturne du volume des urines. Cette fonction relève de l'Aldostérone et de l'hormone anti-diurétique. Elle n'est pas affectée au cours de l'insuffisance anté-hypophysaire.

2) L'aptitude du rein à répondre à la surcharge aqueuse.

a- L'appréciation de cette fonction est jugée sur deux critères :

. une des mictions du matin doit être supérieure ou égale à la totalité des urines nocturnes.

. la somme des urines émises de 8h. à 12h. doit être égale ou supérieure à 75 % de la quan tité totale ingérée.

b- Valeur du test.

En l'absence d'altérations hépatiques ou rénales, toute perturbation franche du test de KEPLER (opsiurie) traduit une insuffisance endocrinienne, mais sans permettre pour autant de préjuger de son origine : hypophysaire, surrénalienne ou même thyroïdienne.

Seule la correction du test par la Cortisone, la Thyroxine, l'A.C.T.H. ou la T.S.H. permet ce diagnostic, mais l'administration des hormones doit être réitérée pendant au moins 3 jours et il faut connaître les dangers possibles de l'administration isolée de thyroxine.

Excellent test employé systématiquement dans le service pour l'exploration d'un retard de croissance, il a été trouvé par YOUGUSHBAND 10 fois perturbé, 8 fois normal dans l'A.C. de l'adulte.

MOGENSEN, étudiant comparativement les réponses données par le test de KEPLER et celles fournies par les dosages hormonaux, aboutit aux conclusions troublantes suivantes : si les résultats concordent généralement avec les taux des 17 CS (concordance : 39 fois sur 43 ; KEPLER positif et 17 CS normaux ; 2 fois ; KEPLER négatif et 17 CS diminués : 2 fois), ils concordent par contre beaucoup moins avec les taux des corticostéroïdes.

Sur les 3 de nos observations où il fut utilisé, le test de KEPLER se révéla une fois positif (obs. 1), deux fois négatif (obs. 2 et 13), 2 fois en accord avec les dosages hormonaux (obs. 1 et 2), une fois en désaccord partiel (obs. 13 : KEPLER négatif, 17 CS augmentés, 17 OHCS bas).

Notre observation personnelle (obs. 1) présente d'ailleurs la grande originalité en matière de métabolisme de l'eau, de montrer la guérison possible d'un diabète insipide par insuffisance anté-hypophysaire surajoutée.

METHODES D'EXPLORATION HORMONALE

Les incertitudes qui planent sur les méthodes précédentes et qui relèvent en grande partie de la multiplicité des hormones agissant simultanément sur les différentes étapes des métabolismes, des réactions hormonales secondaires à tout déséquilibre humoral, et sans doute encore de différences possibles de réceptivité tissulaire, les progrès par ailleurs réalisés dans l'exploration hormonale du couple hypophyso-surrénalien, font que celle-ci a acquis actuellement une place prépondérante dans le bilan d'un A.C.

L'exploration comporte essentiellement deux temps :

- un temps d'explorations statiques par lesquelles on cherche simplement à mettre en évidence le déficit des sécrétions hormonales surrénaliennes.

- un temps d'épreuves dynamiques par lesquelles on étudie la réponse de la surrénale, principalement à l'A.C.T.H.

1) LES EPREUVES STATIQUES

A la mesure déjà ancienne des taux des 17 CS urinaires est venue s'ajouter celle des 17 OHCS urinaires, puis des 17 OHCS plasmatiques, méthodes actuellement employées toutes trois simultanément au Laboratoire d'Endocrinologie de la Clinique Médicale Infantile (Dr. J. BERTRAND).

1- Le dosage des 17 CS urinaires.

La méthode de ZIMMERMANN dose les corticoïdes porteurs d'une fonction cétone en C 17, donc chez l'enfant impubère et la femme les métabolites des androgènes surrénaliens, auxquels s'ajoutent chez l'homme 1/3 d'androgènes testiculaires. Une petite partie (5 à 10 %) correspond néanmoins aux métabolites de l'hydrocortisone.

Les taux moyens normaux trouvés au laboratoire sont de 3mgr/24h., mais avec des variations considérables (de 0,1 à 10 mgr/24h.), relatives surtout à l'âge de l'enfant, les taux restant très bas jusqu'à 8 ans pour s'élever progressivement jusqu'à la puberté (LELONG, ZEISEL).

2- Le dosage des 17 OHCS urinaires.

La méthode de GLEEN-NELSON qui utilise la réaction de PORTER et SILBER donne un bon aperçu des taux d'élimination urinaire des glucocorticoïdes.

Elle dose en effet les composés hydroxylés en C 17, donc surtout les dérivés tétra-hydroxylés et glycuro-conjugués de l'hydrocortisone, mais également la petite quantité d'hydrocortisone libre qui passe dans les urines, les composés E, A, et leurs dérivés. Mais la corticostérone (composé B) et le composé S échappent à cette méthode.

Les taux trouvés chez l'enfant normal vont de 0,25 à 2,5 mgr/24h.

Si leur diminution est un bon signe d'insuffisance surrénale, on peut la retrouver également lors des déficiences des deux organes assurant l'élimination des glucocorticoïdes : le foie qui les catabolise et le rein qui les élimine.

3- Le dosage des 17 OHCS plasmatiques.

Effectué selon la méthode de SAMUELS et NELSON, il ne dose que les formes libres de glucocorticoïdes, donc essentiellement l'hydrocortisone.

Les taux moyens trouvés au laboratoire sont de 16 gamma pour 100 cc chez l'enfant (taux extrêmes : 5 - 24).

Leur diminution parallèle à celle des 17 OHCS urinaires permet d'éliminer l'insuffisance d'élimination et d'affirmer l'insuffisance secrétoire, à condition de respecter certaines précautions :

- centrifugation immédiate dès ponction, pour éliminer la cause d'erreur représentée par la rapide diffusion de l'hydrocortisone sur les globules rouges.

- nécessité de respecter un horaire défini dans les prélèvements de sang, par suite des importantes variations nycthémérales.

II) LES TESTS DYNAMIQUES

Leur but essentiel est de permettre la détection de l'origine surrénalienne ou hypophysaire du syndrome d'insuffisance surrénale, mais ils n'en ont pas moins l'intérêt supplémentaire de permettre seuls la détection des formes frustres d'insuffisance surrénale.

1- Les tests de stimulation à l'A.C.T.H.

Au classique test de THORN qui appréciait la diminution du taux des éosinophiles circulants sous l'influence de l'A.C.T.H. s'est substituée actuellement la technique beaucoup plus fidèle des dosages hormonaux avant et après stimulation par l'A.C.T.H.

Deux techniques sont actuellement employées dans le service :

a) Le test à l'A.C.T.H I.V.

Il est réalisé par la perfusion I.V. en 6 heures de 25 mgr d'ACTH ordinaire diluées dans 300 cc de sérum physiologique. On obtient ainsi

largement une stimulation maxima puisque, d'après BAYLISS et STEINBECK, une seule unité par heure suffirait à la réaliser.

Une prise de sang pour dosage des corticoïdes plasmatiques est effectuée au temps 0 et aux 2eme, 4ème, et 6ème heures.

Les résultats moyens trouvés au laboratoire sont les suivants :

- 0 heure : 16 microgr pour 100 cc
- 2ème h. : 31,6 -
- 4ème h. : 39,3 -
- 6ème h. : 44,6 -

Une telle stimulation triple donc à la 6ème heure le taux initial des 17 OHCS.

Cette technique présente néanmoins l'inconvénient d'être gênante pour l'enfant, parfois difficilement réalisable. Surtout, en matière d'insuffisance hypophysaire, elle peut n'être pas fidèle : si en effet schématiquement, l'insuffisance surrénalienne primitive se traduit par une absence de réponse à l'A.C.T.H., tandis qu'une ascension franche des corticoïdes à partir d'un taux bas caractérise l'insuffisance anté-hypophysaire, les faits ne sont en réalité pas aussi simples puisqu'on sait qu'une surrénale privée depuis longtemps de sa sécrétion stimulinique peut ne réagir qu'après une stimulation réitérée par l'A.C.T.H exogène.

b) La technique à l'A.C.T.H. I.M. lui est donc habituellement préférée.

L'ACTH utilisée est de l'ACTH-zinc, préparation retard de vitesse de résorption constante et d'action largement étalée sur le nycthémère. L'épreuve consiste en l'injection 4 jours de suite à 8h. du matin de 25 à 50 unités d'hormone selon le poids de l'enfant. Les urines sont recueillies les 24 heures précédentes, puis chaque jour jusqu'au matin suivant la dernière injection. On y dose simultanément les 17 OHCS et les 17 CS neutres.

Une réponse normale augmente :

- les 17 CS de 75 à 100 %.
- les 17 OHCS de 350 à 500 %.

La réponse en matière d'insuffisance hypophysaire peut être soit franche dès le premier jour, soit faible ou nulle initialement pour ne s'élever ensuite que par paliers successifs.

2- L'épreuve à la Post-Hypophyse.

Récemment proposée par WEILL et DECOURT, elle est basée sur le fait que la Post-hypophyse du commerce est souillée par un stimulant de la sécrétion hypophysaire, sans doute le C.R.F. Effectivement, chez le sujet normal, la perfusion lente de 5 unités de Post-hypophyse détermine une augmentation significative des corticoïdes qui ne se produit pas en cas de lésion hypophysaire ou surrénalienne.

Elle permettrait donc le diagnostic de l'origine diencéphalique d'une insuffisance surrénalienne.

3- Le test au S.U. 4 885.

Substance proche de l'amphénone, le S.U. 4 885 bloque la 11 bêta-hydroxylase, arrêtant la biosynthèse de l'hydro-cortisone au stade du composé S (17 hydroxy- 11 désoxy- corticostérone). Les conséquences en sont les suivantes :

- blocage de la sécrétion d'hydrocortisone par la surrénale
- libération de l'activité hypophysaire, les produits anormaux formés étant dépourvus à la fois d'action hormonale et d'action frénatrice sur la sécrétion d'ACTH.
- d'où décharge d'ACTH si l'hypophyse est normale
- et augmentation de la sécrétion du composé S qui lui, est décelé par la méthode de PORTER et SILBER.

Par cette méthode, LIDDLE obtient :

- chez le sujet normal, une augmentation marquée des 17 OHCS (2 à 3 fois le taux initial), moindre des 17 CS.
- aucune modification au cours de l'insuffisance anté-hypophysaire.

Au cours d'A.C. chez l'adulte, il retrouve en particulier par ce test 5 fois sur 9 une insuffisance en ACTH.

Aucun de nos adénomes n'a été testé au S.U. 4 885. Il s'agit d'ailleurs d'un produit très rare et d'obtention particulièrement difficile.

III) METHODES DIRECTES DE DOSAGE DE L'ACTH.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour tenter de tester directement l'activité ACTH du plasma :

- la méthode classique de SAYERS, SYDNOR, basée sur la déplétion en acide ascorbique de la surrénale du rat hypophysectomisé.

- la méthode plus récente de NELSON et HUMES, basée sur l'augmentation du taux des 17 OHCS dans le sang veineux surrénal du chien.

Si ces méthodes se sont parfois révélées capables de détecter des quantités importantes d'ACTH dans le sang de sujets porteurs d'insuffisance surrénale primaire, elles ne sont pas assez fines pour déceler un taux normal d'hormone et à fortiori une insuffisance.

Un sérieux espoir est actuellement fondé sur la méthode que READ et STONE ont mise au point pour le dosage de la GH et qui repose sur le pouvoir antigénique de l'ACTH (antigénicité spécifique de l'hormone et non de l'espèce pour COLLIP et ANDERSON).

IV) RESULTATS AU COURS DE L'ADENOME CHROMOPHOBE

Ces méthodes d'exploration hormonale sont encore trop récentes pour avoir fait l'objet d'applications étendues au cours de l'A.C. chez l'adulte.

Les résultats publiés en sont d'ailleurs assez discordants puisque MOGENSEN trouve une diminution des 17 CS dans 8 cas sur 37, soit 21,6 %, et une diminution des 17 OHCS dans 5 cas sur 19, soit 26 %.

GUIOT et MICHARD, étudiant par contre les 17 OHCS dans 18 cas, les retrouvent 10 fois franchement bas, 4 fois modérément diminués, 3 fois normaux et une fois augmentés, ce qui, même en ne tenant compte que des diminutions franches, donne une proportion de 55,5 % d'insuffisances surrénales biologiques. Le test à l'ACTH, étudié 12 fois par les mêmes auteurs, a montré 4 fois une réponse normale, 7 fois une réponse positive mais faible, et une fois une absence totale de réponse.

Nous apportons pour notre part 10 observations où les 17 CS urinaires furent dosés et 6 observations où les 17 OHCS le furent également (tableau 2, p. 157) :

a) les 17 CS furent trouvés, compte tenu de l'âge :

- franchement diminués dans 3 observations, soit 30 % (obs. 3, 4 et 18).
- modérément diminués dans 3 autres, soit 30 % (obs. 1, 7 et 10).
- normaux dans les 4 dernières, soit 40 % (obs. 2, 8, 11 et 13).

b) Les 17 OHCS furent trouvés :

- franchement diminués dans 1 cas sur 6 (obs. 4).
- modérément diminués dans 2 cas (obs. 1 et 13).
- normaux dans 2 cas (obs. 2 et 8).
- augmentés dans 1 cas (obs. 18).

c) les variations comparatives des 17 CS et 17 OHCS :

- se retrouvent parallèles dans 4 cas (obs. 1, 2, 4 et 8).
- dans l'observation 13, les 17 CS sont normaux, mais les 17 OHCS franchement diminués.
- dans l'observation 18 enfin, les 17 CS sont franchement diminués, tandis que les 17 OHCS sont augmentés.

d) Dans les 3 cas où elle fut pratiquée (obs. 1, 4 et 7), l'épreuve destimulation à l'ACTH révéla l'intégrité fonctionnelle de la surrénale.

Si l'on ne tient compte que des anomalies franches avec, soit diminution même modérée à la fois des 17 CS et des 17 OHCS, soit diminution franche d'un de ces deux dosages, on arrive chez ces 10 enfants à un total de :

- 4 insuffisances surrénales biologiques certaines, soit 40 %
- 2 insuffisances surrénales biologiques possibles, soit 20 %
- 4 fonctionnements surrénaliens normaux, soit 40 %.

Ces chiffres font bien ressortir l'importance de l'exploration surrénalienne dans le bilan d'un A.C., puisque, chez ces 10 malades étudiés biologiquement, on ne pouvait déceler aucun signe clinique évocateur d'insuffisance surrénale (sauf chez l'un d'entre eux une petite hypotension : obs. 4).

Obs.	Insuff. clinique	T.A.	Glycémie	Kepler	17CS	17 OHCS
1) G.9ans	0	11,5/7	1,09	+	diminués	diminués
2)F.12	0	11,5/6	0,97	N	8,05	4,2
3)F.18	0		0,88		3	
4)F.15	0	9/5	normale		0,8-1,3	0,6-0,7
5)F.12	0					
6)G.17	0	10/8				
7)G.13	0				7,35	
8)F.15	0				9,4	3,7
9)G.14	0	11,5/7				
10)G.13	0	13/8			9,4	
11)G.18	0	13/9			13,6	
12)F.13	0					
13)F.16	0	11/7		N	19,8	0,90
14)G.10	0					
15)F.18	0					
16)G.15,6	0					
17)F.15	+	9/6	0,77			
18)G.14	0				1,5-3	4-16
19)F.11,4	0					
20)G.11	0					
21)F. 12,9	0					

TABLEAU 2 : LES SIGNES d'INSUFFISANCE SURRENALE

L'INSUFFISANCE EN T.S.H.

Comme l'insuffisance en ACTH, elle demande le plus souvent à être recherchée, et ceci indirectement par l'étude du dysfonctionnement thyroïdien.

LES SIGNES CLINIQUES

Cliniquement en effet, s'il est possible de rencontrer au cours de l'A.C. des stigmates morphologiques hautement évocateurs d'hypothyroïdie (aspect myxoedémateux du visage, hypothermie, psychisme crétinoïde, troubles des phanères, nanisme dysharmonieux avec âge osseux inférieur à l'âge statural et surtout signes de dysgénésie épiphysaire), ce tableau étant à peu près intégralement reproduit par l'enfant de l'observation 3, l'attitude en matière d'insuffisance hypophysaire est bien davantage de rechercher par l'examen la composante thyroïdienne que d'être frappé d'emblée par elle : la présence d'une petite infiltration du visage, surtout palpébrale, d'une raréfaction des sourcils, d'une tendance à la frilosité et à la constipation, d'une certaine apathie s'opposant au psychisme infantile mais éveillé de l'insuffisant hypophysaire classique, d'un âge osseux à la limite enfin, sont autant de signes qui demandent à être recherchés et qui orientent vers une note particulièrement thyroïdienne du tableau clinique. L'observation I en représente un cas assez schématique.

En fait, le plus souvent, rien n'attire l'attention sur la thyroïde, et son insuffisance devra être recherchée par les investigations biologiques.

LES TESTS METABOLIQUES CLASSIQUES

1) L'étude du M.B., de grande valeur chez l'adulte, surtout sous sommeil provoqué, souffre actuellement d'un discrédit considérable de la part des pédiatres qui lui repprochent son manque de fidélité et disposent par ailleurs de tests précis et sûrs comme les anomalies osseuses qu'on ne rencontre que chez l'enfant.

Ce discrédit semble particulièrement justifié en pathologie hypophysaire du fait de son manque remarquable de spécificité. Son abaissement, retrouvé avec une très grande fréquence dans les statistiques d'A.C. chez l'adulte (constamment pour DAVIDOFF et FEIRING avec un abaissement moyen de - 14 % ; habituel pour YOUGUSHBAND avec une moyenne de - 20 % ; 133 fois sur 180 pour BAKAY dont 29 en dessous de - 20 %), pourrait en effet résulter :

- en plus de l'insuffisance thyroïdienne classique,
- de l'insuffisance en GH (WHITE)
- de l'insuffisance surrénalienne RUSSEL et WILHELMI)
- et même de la seule insuffisance gonadique (HART HANSEN)

Recherché 7 fois dans nos observations, il fut retrouvé 3 fois franchement abaissé (obs. 6, 17, 18), une fois modérément (obs. 3), une fois normal (obs. 11) et 2 fois plutôt élevé (obs. 8 et 13). L'ensemble réalise un abaissement moyen de - 11 %, avec des limites extrêmes de -38 % et + 22 % (tableau 3, p. 166).

2) Plus fidèle serait la recherche de l'hypercholestérolémie, bien que classiquement sa découverte soit considérée comme spécifique du myxoedème primitif (ALBRIGHT).

Recherchée 5 fois dans nos observations, le taux moyen trouvé est de 2,44‰ (taux extrêmes : 1,8 et 3,5), ce qui, représente une moyenne à peu près identique à celle de 2,30 ‰ trouvée par YOUGUSHBAND dans 76 A.C. de l'adulte.

3) Les autres signes ne sont qu'accessoires :

- hypercarotinémie responsable du teint jaunâtre
- diminution des phosphatases alcalines
- le test de l'eau ne peut être pour YOUGUSHBAND perturbé que dans le

myxoedème hypophysaire, axiome qui fut rigoureusement infirmé par la suite.

4) Seuls les signes osseux semblent garder toute leur valeur.

Les deux seules de nos observations où l'âge osseux était inférieur ou égal à l'âge statural correspondent précisément aux deux seuls enfants qui présentaient des signes cliniques de myxoedème.

METHODES MODERNES D'INVESTIGATION

Très complexes et faisant appel à des techniques multiples, elles ne se simplifieront là encore que quand sera mise au point une méthode sûre de dosage de la TSH.

1) Les dosages hormonaux.

Ils comportent deux sortes de mesures :

a) le P.B.I., (iode protéique stable du sérum), relativement peu spécifique.

Il dose en effet : non seulement tous les composés organiques iodés d'origine thyroïdienne (hormones actives et composés inertes comme les tyrosines iodées), mais encore certaines protéines iodées non thyroïdiennes. Il est donc fortement influencé par l'Iode exogène, et sa mesure n'a de valeur qu'en fonction des précautions prises pour éviter toute contamination exogène.

Son taux normal varie un peu suivant lestechniques : pour STARR, DANOWSKI, WILKINS :

- 3,5 à 8 microgr % chez l'adulte
- taux légèrement supérieurs chez le grand enfant
- taux franchement supérieurs au cours de la première année (5 à 11 microgr), et surtout dans la première semaine (9 à 14).

b) le B.E.I., (Butanol-Extractible-Iodine, ou Iode butanol-extractible du sérum), n'est pas influencé par l'iode exogène, car il ne dose que des produits iodés d'origine thyroïdienne. Mais il ne permet pas, à l'intérieur de ceux-ci, la distinction entre les produits actifs, proprement hormonaux et les composés inertes.

Son taux normal est légèrement inférieur à celui du PBI (0,5 microgr % en dessous du PBI d'après MAN).

2) L'étude du métabolisme de l'Iode radio-actif, (I 131)

Elle doit être entreprise dans tous les cas.

Sans aucun danger pour l'enfant en raison des faibles doses employées (0,5 à 1 microcurie par Kg de poids), elle permet en effet l'étude :

a) de la fixation thyroïdienne aux 6ème (fixation normale : 15 à 40 %), 24ème (20 à 45 %) et 48ème heures (20 à 50 %).

b) de l'élimination urinaire de l'iode radio-actif mesurée aux 24ème et 48ème heures.

c) de la vitesse de conversion de l'iode en thyroxine, jugée par la détermination sur un échantillon de sang prélevé à la 24e heure :

- de la radio-activité totale du sérum par litre par rapport à la dose totale d'iode ingéré (taux moyen : 0,40 %).

- de l'indice hormonal qui représente la radio-activité supportée par les protéines par litre par rapport à la dose totale d'iode ingéré (indice normal : moins de 50 %).

- de l'index de conversion qui est le pourcentage de la radio-activité protéique sérique par rapport à la radio-activité sérique totale (index normal : moins de 50 %).

L'étude de ces différentes mesures permet de juger de la rapidité avec laquelle la thyroïde transforme l'iode minéral en iode hormonal et délivre ensuite cet iode hormonal dans le sang, toutes opérations qui s'effectuent sous le contrôle de la TSH.

Elles doivent être complétées par l'étude du test fondamental en matière de myxoedème secondaire :

3) Le test à la TSH. (QUERIDO et STANBURY)

Les modalités mêmes de ce test doivent être discultées, l'obtention d'une réponse significative nécessitant en effet une stimulation maximale de la glande. Deux points doivent être considérés :

a) le problème de la dose utile est vite résolu, étant donné l'absence de risques de surdosage. Une dose journalière de 10 unités (correspondant à 25 mgr), semble à la fois nécessaire et suffisante.

b) le problème de la répétition des injections est par contre plus délicat. Il s'agit en effet de trouver un compromis entre deux tendances opposées :

- d'une part répéter suffisamment les injections pour vaincre une aplasie présumée de la glande, secondaire à la longue privation stimulinique.

- d'autre part ne pas les répéter trop longtemps, afin d'éviter l'apparition d'une résistance possible à la TSH exogène, résistance dont on sait qu'avec les préparations disponibles actuellement, elle peut apparaître dès le 8e jour.

Pratiquement donc, on se contentera d'une injection journalière de 10 unités répétées pendant 4 à 6 jours.

Les tests utilisés pour juger de l'activité de la TSH seront les dosages hormonaux (PBI et BEI), et l'étude du métabolisme de l'iode 131.

4) Méthodes directes de dosage de la TSH.

Comme pour la GH et l'ACTH, ces méthodes ne sont pas actuellement capables d'asseoir un diagnostic.

Deux sortes de méthodes se proposent en effet de doser la TSH dans le plasma :

a) des méthodes biologiques, déjà anciennes et bien expérimentées, mais qui ont fait la preuve de leur inefficacité clinique :

- méthode d'ARON, basée sur les modifications histologiques de la thyroïde du cobaye (hypertrophie de l'épithélium, vacuolisation de la colloïde).

- méthode d'ANGELOet GORDON, basée sur des modifications identiques de la thyroïde du têtard.

- méthode d'ALBERT qui recherche la diminution chez l'animal de l'iode contenu dans la thyroïde sous l'influence de la TSH.

b) des méthodes physico-chimiques, séduisantes et sans doute pleines d'avenir, mais délicates à mettre en oeuvre et encore du domaine de l'expérimentation :

- méthode de HEIDEMAN, BAKKE et LAWRANCE, qui utilise un procédé chromatographique avec échange d'ions.

- méthode immuno-chimique de READ et STONE

5) Interprétation des résultats.

Théoriquement, le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne secondaire, en partant des données précédentes, et en l'absence de dosage de la TSH, devrait être des plus faciles, reflétant l'insuffisance stimulinique à chacun des différents niveaux de son activité :

- diminution du trappage de l'iode traduite par une diminution de la captation de l'Iode 131.

- diminution des vitesses de synthèse et de livraison hormonale traduite par une diminution de l'indice hormonal et de l'index de conversion.

- le résultat final étant la diminution des hormones circulantes traduite par la diminution des taux du PBI et du BEI.

- et l'origine hypophysaire du trouble étant prouvée par la normalisation de ces différents tests sous l'influence de la TSH.

En fait, les résultats enregistrés sont parfois loin de correspondre à ces données schématiques :

- JEFFERIES rapporte des cas de myxoedème hypophysaire où la fixation de l'iode et le PBI sont normaux.

- MICHARD, étudiant le métabolisme de l'iode radio-actif dans 17 cas d'A.C. de l'adulte, apporte les résultats suivants :

  . fixation basse, inférieure à 15 % dans 4 cas seulement

  . fixation normale dans 10 cas

  . et dans 4 cas, fixation élevée, nettement supérieure à la normale.

- Notre malade (obs. 1), qui présentait par ailleurs des signes cliniques et biologiques périphériques hautement évocateurs d'hypothyroïdie, eut à plusieurs reprises une fixation thyroïdienne normale ou augmentée, alors que son PBI était dans les limites inférieures de la normale. Mais cette fraction protéique iodée était insoluble dans le butanol et la chromatographie des protéines iodées révéla l'absence d'iodotyrosines, et la présence de traces seulement de thyroxine.

Après 4 jours de TSH, la fixation du radio-iode et le PBI augmentèrent, mais surtout la presque totalité de l'iode protéique fut trouvéecette fois soluble dans le butanol, et la chromatographie montra

la présence exclusive d'iodures et de thyroxine.

JEFFERIES le premier vient apporter à ces faits une ébauche d'explication : étudiant le PBI et la fixation thyroïdienne d'Iode 131 dans certaines hypothyroïdies limites, et les variations de ces mesures sous l'influence d'une seule injection de TSH, il montre clairement que les effets de la TSH sur le trappage de l'iode et la livraison hormonale peuvent être dissociés. Il remarque de plus que, dans l'hypopituitarisme, le taux de formation ou de stockage d'hormone diminue avant que les autres fonctions thyroïdiennes ne soient affectées.

Tout se passe comme si, dans une insuffisance fruste en TSH, les premières fonctions thyroïdiennes touchées étaient les plus différenciées, c'est-à-dire celles des ultimes synthèses aboutissant aux thyronines iodées. La thyroïde resterait capable de fixer une quantité normale d'iode mais, incapable de réaliser des produits hormonaux, utiliserait cet iode à des synthèses moins spécifiques dont la présence en quantités importantes dans le sérum pourrait expliquer un taux apparemment normal du PBI.

La théorie des seuils différentiels est certes en partie capable d'expliquer ces anomalies. Pour MORNEX, PEYRIN et BERGER qui, depuis l'observation de notre petit malade, reprirent des bilans iodés chez 5 adultes insuffisants hypophysaires, l'anomalie est beaucoup mieux explicable par le fait que la TSH règlerait seulement les dernières étapes de la synthèse de la thyroxine (formation des tri et tétra-iodothyronines, scission de la thyréoglobuline). Les opérations initiales (captation des iodures et intégration de l'iode dans la molécule protéique) seraient réglées par un mécanisme de "feed-back" indépendant de TSH, et jouant à l'échelon thyroïdien, en fonction du taux d'iode protéique intra-thyroïdien (HALMI).

L'absence de synthèse spécifique dans l'insuffisance en TSH commune, rendrait compte de l'accumulation intra-thyroïdienne d'Iode non hormonal, et par là même du refus de captation de l'iode exogène. Parfois cependant (ce serait le cas pour notre malade), il existerait une anomalie de synthèse permettant la fuite dans le plasma d'iodoprotéines dénuées d'activité hormonale, mais capables de maintenir à la fois un taux de PBI normal, et une déplétion iodée thyroïdienne suffisante pour amener une avidité pour l'iode à peu près normale.

Le bilan thyroïdien d'un insuffisant hypophysaire représente donc actuellement une série d'explorations extrêmement longues et complexes. Il semble heureusement qu'en fait, il puisse se

limiter, en l'absence de signes périphériques d'insuffisance thyroïdienne, aux seules études classiques du métabolisme de l'iode radio-actif, à la détermination du PBI, si possible du BEI, et à l'étude de leurs variations sous l'influence de la TSH.

Par contre, chaque fois qu'on aura des raisons particulières de suspecter une insuffisance thyroïdienne, non confirmée par ces premiers examens, il faudra tout mettre en oeuvre pour une exploration thyroïdienne complète : étude chromatographique et électrophorétique des composés iodés du sérum et des urines, étude de la radio-activité de la portion protéique butano-soluble, ou encore techniques plus complexes comme les clearances iodées.

Signalons enfin qu'une dernière particularité caractérise l'insuffisance thyroïdienne secondaire : c'est sa relative résistance aux extraits thyroïdiens qui l'oppose ainsi à la grande sensibilité du myxoedème primitif.

A cette notion classique retrouvée dans 3 de nos observations (2, 3, 17), doit être actuellement ajoutée celle du danger d'une telle thérapeutique entreprise isolément, en l'absence de toute corticothérapie conjointe (obs. 17).

Notre matériel d'étude est beaucoup trop hétérogène (tableau 3, p.166) pour que l'on puisse se permettre d'en tirer des conclusions relatives à la fréquence de l'insuffisance thyroïdienne au cours de l'A.C. de l'enfant. Sur 10 observations comportant un bilan thyroïdien plus ou moins complet, il semble néanmoins que l'on puisse retenir :

- 5 insuffisances thyroïdiennes certaines, jugées sur des anomalies conjointes d'au moins deux des mesures précédentes (obs. 1, 3, 4, 8, 17).

- 2 insuffisances thyroïdiennes possibles, cette insuffisance étant jugée sur le seul abaissement du M.B. (obs. 6 et 18).

- 3 fonctionnements thyroïdiens probablement normaux (obs. 11 et 13).

Obs.	Insuff. clinique	M.B.	Cholestérol	P.B.I.	diminution fixation 1 131
1	+		1,80	4	0
2	0				
3	+	-8 %	3,50		+
4	0		2,15		+
5	0				
6	0	-23 %			
7	0			3,96	
8	0	+13 %	2,19	6	
9	0				
10	0				
11	0	+ 1 %			
12	0				
13	0	+22 %			
14	0				
15	0				
16	0				
17	0	-22 %	2,57		
18	0	-38 %			
19	0				
20	0				
21	0				

TABLEAU 3 : LES SIGNES D'INSUFFISANCE THYROIDIENNE

L'INSUFFISANCE EN GONADOTROPHINES

Les problèmes posés par ce type d'insuffisance sont bien différents de ceux posés par les autres déficiences hormonales :

- Si en effet le diagnostic en est extrêmement aisé, à la fois par la clinique et par le laboratoire (ce sont les seules hormones hypophysaires facilement dosables).

- C'est par contre la signification même de cette insuffisance qui est sujette à caution.

LES SIGNES CLINIQUES

Cliniquement en effet, l'insuffisance ganodotrophique se traduit chez l'adolescent par des troubles du développement pubertaire :

- absence ou insuffisance de développement des organes génitaux
- absence d'apparition des caractères sexuels secondaires
- troubles des règles chez la grande fille : aménorrhée ou irrégularités menstruelles.

La fréquence de cette séméiologie génitale, bien mise en évidence chez l'adulte (plus de 70 % dans les différentes statistiques)

chez qui elle entraîne surtout impuissance, perte de la libido, altérations des fonctions sexuelles, et surtout aménorrhée chez la femme, est parfaitement retrouvée dans notre étude puisque, des 18 enfants ayant dépassé le cap du développement pubertaire initial, nous en trouvons 12 atteints d'une insuffisance génitale marquée, soit 66,6 % (tableau 4, p. 171), avec une proportion égale de filles et de garçons. Les troubles des règles sont particulièrement marqués chez la grande fille puisque se traduisant, chez les 5 adolescentes d'un âge égal ou supérieur à 15 ans : 4 fois par une aménorrhée primaire (obs. 4, 13, 15, 17), une fois par des irrégularités menstruelles (obs. 8).

Deux remarques séméiologiques peuvent être faites à partir de nos observations :

a) la présence dans deux d'entre elles d'anomalies cliniques :

- séméiologie d'hyperfonctionnement dans l'observation 5, se traduisant par une galactorrhée chez une fille de 12 ans.
- présence, sans autre anomalie sexuelle semble-t-il, d'un hirsutisme intense apparu chez un garçon de 10 ans (obs. 10), concordant avec un taux sensiblement normal de 17 CS (9, 4 mgr/24h.) et interprétée de ce fait par MOGENSEN, l'auteur de l'observation comme un signe de compression hypothalamique.

b) la fréquence, surtout chez la fille, de la dissociation entre une pilosité sexuelle relativement conservée, et l'absence complète de developpement génital par ailleurs. Dans les 9 observations où les renseignements cliniques sont suffisants pour en permettre l'étude, nous retrouvons en effet 5 fois une telle dissociation dont 4 fois chez la fille (obs. 4, 13, 15, 17 et 18), et 4 fois seulement une concordance dont 3 fois chez le garçon (obs. 3, 6, 7 et 12). La classique responsabilité des androgènes, notamment surrénaliens, dans l'apparition de la pilosité sexuelle, explique certainement au moins en partie le fait.

LES SIGNES BIOLOGIQUES

Si le dosage des dérivés des androgènes dans les urines (17 CS) représente la première méthode mise au point de dosage des corticoïdes, s'il est relativement facile chez l'homme de déterminer par chromatographie ce qui, parmi ces androgènes, revient à la surrénale et ce qui revient au testicule, par contre chez la grande fille et la femme, les difficultés de la détermination de l'activité oestrogénique, jugée plus facilement sur la cytologie vaginale que sur les dosages hormonaux, s'opposent à la relative facilité avec laquelle il est possible de doser les stimulines. L'identité des stimulines go-

nadiques dans les deux sexes, la valeur des méthodes de dosage prouvée par une longue expérience, font de la détermination du taux des F.S.H. une méthode d'importance extrême pour le diagnostic d'insuffisance anté-hypophysaire chez le grand enfant.

La technique classique de dosage des F.S.H. repose sur l'accroissement pondéral de l'utérus de souris femelle impubère sous l'influence de l'hormone folliculo-stimulante, par l'intermédiaire de la maturation du follicule et de la sécrétion d'oestrogènes par celui-ci. Les résultats, exprimés en unités-souris, reflètent sans doute l'action des gonadotrophines totales : F.S.H. et L.H.

Une méthode identique, basée sur l'augmentation du poids de la prostate ventrale du rat mâle impubère doserait par contre plus spécifiquement L.H.

Les urines de l'enfant normal ne contiennent pas de FSH. Ce n'est qu'au voisinage de la puberté, soit à partir de 12-13 ans chez le garçon que celles-ci apparaissent pour augmenter rapidement jusqu'aux taux retrouvés chez l'adulte (10 à 40 U.S.), alors que chez la fille, de petites quantités d'hormones peuvent apparaître déjà un an avant l'établissement de la première menstruation.

La détermination du taux de F.S.H. permet de distinguer l'insuffisance génitale d'origine gonadique avec F.S.H. élevées, et l'insuffisance génitale d'origine hypophysaire avec F.S.H. basses. Cependant, on pourrait rencontrer dans l'A.C., à côté de l'aménorrhée hypophysaire classique, hypogonadotrophinurique et sans bouffées de chaleur, un second type d'aménorrhée haute, l'aménorrhée hypothalamique, caractérisée par une hypo-oestrogénie, mais avec un taux normal ou augmenté de F.S.H. et qui serait dû à un déficit isolé en L.H. (REIFENSTEIN).

Dans les deux seules de nos observations où les taux de F.S.H. furent dosés, ils furent les deux fois franchement abaissés (obs. 3 et 4).

VALEUR DU SYNDROME D'INSUFFISANCE GONADIQUE SECONDAIRE.

Il est donc facile, à partir des données précédentes, de faire le diagnostic d'absence pubertaire avec hypogonadotrophinurie quand, chez un grand enfant, le syndrome est au complet.

Il est par contre déjà plus difficile de reconnaître l'anomalie pubertaire quand il s'agit non pas d'une absence, mais d'un arrêt

d'une puberté déjà commencée. L'échelonnage des phénomènes pubertaires, étalé s selon WILKINS en moyenne entre 10 et 17 ans chez le garçon et entre 9 et 16 ans chez la fille rend compte de ces difficultés. La détermination du taux des F.S.H. est elle-même sujette à caution. Il faut en effet souligner le retard d'apparition des gonadotrophines urinaires sur le début clinique de la puberté, tout se passant comme si, pendant cette période pubertaire initiale qui est sans doute dans la vie génitale celle qui demande le maximum de stimulation hypophysaire, les stimulines hypophysaires étaient précisément consommées par les gonades.

De toute façon, l'anomalie pubertaire étant reconnue, reste encore à déterminer dans quelle mesure celle-ci peut être considérée comme pathologique. WILKINS insiste sur les variations physiologiques que peut présenter la puberté, rapportant en particulier que le signe le plus évident chez la fille, l'apparition des règles, apparaît en moyenne à 13 ans et demi, mais en réalité à l'intérieur d'une période s'étendant entre 9 et 17 ans. Le phénomène de puberté différée, où la menstruation ne s'établit qu'encore plus tard, serait en somme un retard physiologique exagéré.

Il ressort donc de ces faits que la constatation d'un retard pubertaire est loin d'avoir toujours un caractère pathologique défini. Certes, associé à d'autres déficits endocriniens, il prend toute sa valeur comme signe d'atteinte de la fonction hypophysaire gonadostimulinique. Isolé par contre, s'il réclame toujours la recherche d'une étiologie, il est loin d'avoir la franchise d'une insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne.

Obs.	Tr. de la pilosité sexuelle	Insuff : de dével. des O.G.E.	Anomalies des règles chez la fille	Diminution des F.S.H.
1) G.9 ans				
2) F. 12	0	0		
3) G.18	+	+		+
4) F.15	(+)	+	+	+
5) F.12	0	0	0	
6)G.17	+	+		
7) G.13	(+)	(+)		
8) F.15			(+)	
9) G.14	?	?		
10) G.16	0	0		
11) G.18	+	+		
12) F.13	+	+	+	
13) F.16	0	+	+	
14) G. 10				
15) F.18	(+)	+	+	
16) G.15,6	+	+		
17) F.15	(+)	+	+	
18) G.14	(+)	+		
19) F.11				
20) G.11				
21) F.12,9	0	0		
Total	10	11	6	

TABLEAU 4 : LES SIGNES D'INSUFFISANCE GENITALE

() = troubles atténués

AUTRES SIGNES ENDOCRINIENS

D'autres signes endocriniens, rencontrés avec une certaine fréquence, ne rentrent pas ou partiellement seulement dans le cadre des insuffisances hormonales que nous venons d'étudier.

Ce sont en particulier la pâleur qui relève d'un mécanisme complexe et le Diabète Insipide qui relève de la pathologie post-hypophysaire.

1- LA PALEUR -

Signe classique d'insuffisance anté-hypophysaire, elle semble relever à la fois :

1) du déficit en hormone mélanocyto-stimulante

2) d'une anémie vraie, en règle modérée, normochrome et microcytaire et qui s'accompagne volontiers d'une leuconeutropénie avec augmentation relative des lymphocytes et d'une éosinophilie.

Le mécanisme de cette anémie fait intervenir plusieurs facteurs sans doute associés (DREYFUSS) :

- l'insuffisance thyroïdienne
- l'insuffisance surrénale

- l'insuffisance en gonadostimulines
- et peut-être une insuffisance en facteur érythropoiétique d'EVANS.

La pâleur cutanée a été relevée 5 fois dans nos 21 observations (obs. 1, 2, 4, 17, 18). Il est probable qu'elle fut en réalité beaucoup plus fréquente.

2- LES SYNDROMES POLYURO-DYPSIQUES -

La proximité du lobe postérieur, de la tige pituitaire et du tuber cinereum rend compte de l'apparition possible de syndromes polyuro-dypsiques au cours de l'évolution de l'A.C.

Ce syndrome est en réalité moins fréquent que cette proximité ne le laisserait supposer, puisque rencontré 3 fois seulement à titre spontané dans nos 21 observations.

Il peut s'agir en fait :

- soit d'un diabète insipide franc par atteinte anatomique des formations responsables de la sécrétion d'hormone anti-diurétique. L'observation 1 en représente probablement un exemple, et un des grands intérêts de cette observation est précisément de montrer la guérison spontanée de la polyurie sous l'influence du développement de l'insuffisance anté-hypophysaire.

- soit d'un syndrome polyuro-dypsique atténué (obs. 2 et 6) pouvant alors correspondre aussi bien à un diabète insipide vrai mais modéré, du fait du caractère incomplet de l'atteinte anatomique, qu'à une polydypsie primitive par atteinte des centres hypothalamiques de la soif.

La polyurie peut encore survenir dans les suites du traitement chirurgical. Elle reste alors habituellement modérée et souvent d'ailleurs transitoire (obs. 9 et 13).

SEMEIOLOGIE TUMORALE

A l'opposé de la séméiologie endocrinienne, très riche d'emblée mais souvent larvée, la séméiologie tumorale est remarquable initialement par son caractère pauci-symptomatique, mais extrêmement précis et évocateur : céphalées, troubles visuels et signes radiologiques résument en effet à eux seuls le syndrôme tumoral. Ce n'est que secondairement et souvent tardivement qu'elle s'enrichira de signes généraux et neurologiques très variés, signant la prolifération de la tumeur bien au-delà de la loge hypophysaire.

Nous étudierons successivement :

- la séméiologie visuelle
- la séméiologie radiologique
- les autres symptomes, en rapport le plus souvent avec l'expansion de l'adénome, et comportant en particulier :
  - . des signes cliniques, surtout neurologiques
  - . des signes électro-encéphalographiques.

SEMEIOLOGIE VISUELLE

L'énorme valeur de la séméiologie visuelle, notée par tous les auteurs, et parfaitement retrouvée dans l'étude de nos observations, est soulignée à chacune des étapes du bilan de la maladie :

- valeur en tant que signe d'appel : si elle ne représente que rarement, et surtout chez l'enfant, le début apparent de la maladie, elle est à la fois assez fréquente et inquiétante pour être souvent le premier signe amenant à consulter.

- valeur diagnostique : elle est assez particulière en soi pour permettre le plus souvent de préciser la localisation exacte du processus pathologique le long des voies optiques.

- valeur pronostique : son étude précise donne souvent des renseignements valables sur l'existence ou non d'une expansion extra-sellaire de l'adénome, et le siège de cette expansion.

- valeur thérapeutique enfin : laissant présager à plus ou moins brève échéance une cécité totale, elle représente le souci majeur du médecin et du malade, et c'est sur elle qu'on se guide pour décider du mode de traitement et surveiller son efficacité.

FREQUENCE DES TROUBLES VISUELS

Parmi les multiples symptomes de l'A.C., les signes oculaires sont, avec les céphalées, les plus couramment rencontrés :

1- Fréquence globale -

Elle est considérable puisque nous retrouvons les troubles oculaires 18 fois sur 21 observations (tableau 5, p.180), soit dans 86 % des cas (l'obs. 19, si elle ne révèle pas d'anomalies du champ visuel, montre en effet un strabisme). Ces données sont tout-à-fait comparables à ce qui est retrouvé chez l'adulte, ainsi qu'il ressourt des statistiques de :

- YOUBUSHBAND et HORRAX.....			80 %
- RAND.....	83/100	soit	83 %
- NURNBERGER et KOREY.....	101/117	soit	86 %
- BAKAY.....			90 %
- CHAMLIN, DAVIDOFF et FEIRING	105/109	soit	96 %
- WISE.....	75/77	soit	97 %

2- Fréquence en tant que signe de début -

Elle est bien moindre, puisqu'en principe postérieure aux signes endocriniens, mais reste importante : nous retrouvons en effet un signe oculaire comme symptome initial dans 6 cas sur 21 (tableau 9, p.208), soit isolé (2 cas), soit associé à d'autres symptomes (4 cas).

3- Fréquence en tant que signe d'appel -

C'est un de ses caractères les plus intéressants. Un retard de croissance, un impubérisme, voire même des céphalées n'inquiètent que tardivement la famille et le médecin. Il n'en est pas de même des troubles visuels qui, rapidement signalés par l'enfant et alarmant les parents, motivent un examen sérieux : l'anomalie alors constatée par l'ophtalmologiste sort suffisamment de la banalité pour amener l'hospitalisation.

C'est ainsi que dans 14 de nos 21 observations, soit 66 % (tableau 9 P.208), la séméiologie oculaire fut le premier signe amenant l'enfant au médecin, isolée (9 cas) ou intégrée dans un tableau plus complexe (5 cas).

Il en est à peu près de même chez l'adulte : 58 % des malades de YOUGUSHBAND consultent pour un trouble de la vue prédominant et 76 % de ceux de RAND viennent pour un trouble de la vue, isolé (65 %), ou associé à des céphalées (11 %).

LES TROUBLES SUBJECTIFS

Il est rare en effet que l'anomalie oculaire ne soit pas remarquée par le malade (3 cas seulement sur 18 dans notre étude : obs.2, 6, 11).

Bien qu'en principe l'atteinte maculaire se traduisant par la diminution de l'acuité visuelle soit postérieure à l'atteinte périphérique, aucun enfant ne fut capable de se rendre compte des troubles initiaux portant uniquement sur le champ visuel (troubles de la vision latérale, impression d'oeillères). Cette incapacité est d'ailleurs également signalée chez l'adulte où GUILLAUMAT ne retrouve de plaintes caractéristiques que 5 fois sur 87.

Le plus souvent, l'enfant présente une baisse de la vue, (8 cas), soit banale (obs. 4, 5, 14, 15, 18, 20), soit plus particulière par son unilatéralité, stricte (obs. 7), ou seulement prédominante (obs. 8). Un cas fut révélé par un strabisme (obs. 19), le même symptome présent dans l'observation 8 nous semblant en effet antécédent et indépendant de la séméiologie de l'adénome. Un cas enfin (obs. 16) se présentait avec une ophtalmoplégie droite associée à une cécité droite. Dans les 5 autres cas (obs. 9, 10, 11, 12, 13), la nature du trouble ne fut pas précisée.

LES TROUBLES DE L'ACUITE VISUELLE

Leur étude objective possède beaucoup plus de valeur en tant que référence permettant ultérieurement de suivre l'évolution qu'à titre diagnostic. Elle ne présente en effet par elle-même rien de caractéristique. Dans nos 21 cas elle fut trouvée :

- normale..... 4 fois, soit 19 % (obs.1, 3, 17, 19)
- diminuée bilatéralement ..... 9 fois, soit 43 % (2, 4, 5, 6, 8, 14 15, 18, 20)
- diminuée unilatéralement ..... 2 fois, soit 9 % (7, 16)
- non précisée..... 6 fois, soit 29 % (9, 10, 11, 12, 13, 21).

A titre de comparaison, nous rapporterons chez l'adulte les statistiques de :

	normale	diminution bilatérale	diminution unilatérale
- TONNIS	4 %	74,4 %	21,6 %
- BAKAY	4,3 %	68,5 %	27,2 %

LES ANOMALIES DU CHAMP VISUEL

Leur recherche constitue le point capital de l' examen ophtalmologique d'un A.C.

A l'ancienne technique d'exploration au doigt se sont actuellement substituées les méthodes de campimétrie (périmètres de MAGITOT ou de GOLDMANN), qui permettent l'étude précise de la périphérie du champ visuel et de toute la surface comprise à l'intérieur de ce périmètre, et notamment de la région para-centrale. L'emploi de tests fins, utilisant des spots lumineux d'intensité et de coloration variables, permet de sensibiliser au maximum la méthode et de révéler parfois un trouble typique d'hémi-achromatopsie bitemporale par exemple, là où un examen plus grossier ne mettait en évidence qu'une anomalie minime ou banale.

Il ne peut être question pour l'ophtalmologiste d'utiliser pour l'examen d'un seul malade tous les tests qui ont été successivement décrits. Le choix parmi eux est l'affaire du spécialiste. Il est néanmoins indispensable au clinicien de connaître leur existence, à la fois pour l'interprétation des statistiques, et surtout pour savoir que la surveillance d'un malade devra toujours être confiée au même ophtalmologiste qui, utilisant les mêmes tests, pourra seul apporter des données comparatives valables.

1 - L'hémianopsie bitemporale -

C'est au cours de l'A.C. le trouble oculaire le plus classique et le plus fréquemment rencontré. Elle traduit l'atteinte médiane de la portion antérieure de la face inférieure du chiasma sous l'influence de la pression exercée par un adénome le plus souvent encore intra-sellaire.

Le début s'en fait volontiers, soit par une hémi-achromatopsie, soit plus souvent par l'atteinte d'un quadrant. Son évolution générale obéit aux lois de TRAQUAIR, réalisant l'atteinte successive des différents quadrants : temporal supérieur, temporal inférieur, nasal inférieur, nasal supérieur.

Les travaux modernes (TRAQUAIR, HUGUES, CHAMLIN, HUMBLET, DUBOIS-POULSEN) insistent en fait sur les hémianopsies de type scotomateux, plus difficiles à détecter, répondant à l'atteinte des fibres maculaires au niveau de la portion postérieure du chiasma et dont l'évolution obéit également aux lois de TRAQUAIR. Cette atteinte représente classiquement l'évolution ultime de l'atteinte périphérique habituelle, aboutissant alors à la cécité totale. Elle peut en fait se voir isolément, soit du fait d'une position anormale du chiasma (chiasma préfixé), soit du fait d'une évolution postérieure de l'adénome.

L'étude de nos observations nous révèle la fréquence au cours de l'A.C. de l'enfant de l'hémianopsie bitemporale. Si nous incluons en effet les observations 11, 12, 13 dont on peut admettre que les troubles visuels n'ont pas été précisés parce que banaux, nous arrivons à un total de 12 observations d'enfants présentant ce trouble sur 21, soit 57 % (tableau 5, p. 180).

Cette fréquence correspond parfaitement à ce qui peut être constaté chez l'adulte (tableau 6, p. 181).

2- Les autres anomalies du C.V. -

Elles s'opposent à l'hémianopsie bitemporale symétrique par le fait qu'elles traduisent presque toujours l'expansion supra-sellaire de l'A.C.

a) L'hémianopsie bitemporale asymétrique est la plus fréquente. Retrouvée 4 fois dans nos observations (7, 15, 16, 18), elle se traduit par l'inégalité de l'atteinte des deux hémi-champs temporaux, aboutissant finalement comme dans nos 4 observations à la cécité d'un côté et à la perte du champ temporal de l'autre.

Elle relève volontiers d'une expansion à tendance asymétrique, lésant l'angle antérieur du chiasma au niveau du bord interne du nerf optique, du côté de l'oeil dont le déficit périphérique est le plus étendu.

On peut en rapprocher l'association d'une hémianopsie bitemporale périphérique et d'un scotome unilatéral (obs. 2), qui correspondrait cette fois à une atteinte analogue de l'angle postérieur du chiasma, au niveau de la bandelette opposée à l'oeil présentant le scotome.

b) Les autres atteintes sont beaucoup plus rares :

- cécité bilatérale, représentant l'évolution ultime d'une hémianopsie bitemporale (obs. 5)

Obs.	Normal	Non précisés	Hémian. bitemp.	Autres troubles du C.V.	Survie après chirurgie
1	+				Radiothérapie seule
2			+	Scotome central D	10 mois
3	+				plus de 10 ans
4			+		2 mois
5				Cécité bilatérale	plus de 6 ans
6			+		plus de 10 ans
7				Cécité G + déficit temporal D.	plus de 6 mois
8			+		8 heures
9			+		plus de 11 ans
10			+		plus de 2 ans 1/2
11		+			plus de 6 mois
12		+			plus de 4 ans
13		+			plus de 2 ans
14			+		plus de 7 ans
15				Cécité G. + déficit temporal D.	plus de 3 ans
16				Cécité D. + déficit temporal G.	?
17	+				décès avant traitement
18				Cécité D + rétr. du C.V.G.	plus de 3 mois
19	+				plus de 5 ans
20			+		plus de 10 ans
21			+		plus de 9 ans
Total	4	3	+ 9		
	19 %	12 = 57 %			

TABLEAU 5 : ETUDE DU CHAMP VISUEL

	Henderson Cushing	Nurnberger Korey	Bakay	personnelle
Normal	2 %	4 %	3,8 %	19 %
Hémianopsie bitemporale	65 %	57 %	63 %	57 %
Cécité d'un oeil, déficit temporal de l'autre	10 %	19 %	15,5 %	19 %
Déficit temporal unilatéral	3 %	3 %	9,4 %	
Hémianopsie homonyme	10 %	3 %	3 %	
Nombre de cas :	260	117	232	21

TABLEAU 6 : ETUDE DU C.V. DANS LES DIFFERENTES STATISTIQUES

- hémianopsie latérale homonyme, par atteinte isolée de la bandelette optique.

- cécité unilatérale, par atteinte isolée d'un des nerfs optiques.

- hémianopsie horizontale inférieure, dont HENDERSON rapporte un cas pour lequel il incrimine un cisaillement de la face supérieure du chiasma par la communicante antérieure, tendue par le développement tumoral.

- hémianopsie binasale, dont GUIOT et GUILLAUMAT rapportent un cas dû selon eux à des altérations ischémique.

Ces dernières anomalies sont absolument exceptionnelles, et nous n'en trouvons aucune dans nos observations.

LES ANOMALIES DU FOND D'OEIL

Elles sont loin d'avoir la valeur des anomalies du C.V., tout au moins à titre diagnostic. Elles possèdent des caractères bien particuliers par la précession des troubles primaires, relevant de l'atteinte directe du nerf optique, sur les troubles secondaires relevant de l'oedème cérébral et communs à toute tumeur cérébrale.

1- L'atrophie optique primitive -

Elle se traduit par une décoloration progressive de la papille qui prend d'abord une teinte jaunâtre (stade d'atrophie jaune, avec vaisseaux péri-papillaires normaux), puis cireuse (stade d'atrophie blanche avec vaisseaux péri-papillaires rétrécis), avec tardivement apparition d'une excavation papillaire.

La fréquence de l'atrophie optique, bien qu'inférieure à l'atteinte du C.V., reste grande. Quoique nous ne possédions qu'un lot de 14 observations apportant des précisions sur l'examen du F.O., les données que nous pouvons en recueillir restent encore très comparables avec ce qui est trouvé chez l'adulte :

- normal : 4, soit 29 % (obs. 1, 3, 5, 7).
  BAKAY : 27, 6 %, DAVIDOFF : 16 %.
- atrophie unilatérale : 2, soit 14 % (obs. 2 et 14)
  BAKAY : 21 %, DAVIDOFF : 18 %
- atrophie bilatérale : 8, soit 57 % (obs. 4, 8, 15, 16, 17, 19, 20, 21)
  BAKAY : 51,4 %, DAVIDOFF : 66 %.

DAVIDOFF notait l'absence de parallèlisme entre les données du F.O. d'une part, et celles du C.V. et de l'A.V. d'autre part. Ces divergences, retrouvées dans quelques-unes de nos observations, sont sans doute partiellement explicables à la lumière de données récentes :

- une décoloration peu accentuée des papilles ne signifie pas forcément atrophie optique. DE MARTEL, MONBRUN et GUILLAUME pensent que la pâleur peut être dûe à une simple ischémie par compression des vaisseaux du nerf optique. L'observation 17 qui nous montre une pâleur bilatérale des papilles, mais l'absence de toute anomalie aux examens du C.V. et de l'A.V. chez une enfant présentant par ailleurs un volumineux adénome expansif, illustre sans doute cette théorie.

- l'atrophie optique est habituellement en retard sur les troubles de la vue. Elles signe non l'importance, mais l'ancienneté de l'atteinte. L'absence d'anomalies du F.O. dans l'observation 5 chez un enfant qui présentait par ailleurs une cécité bilatérale est sans doute explicable par le fait que les troubles visuels n'évoluaient que depuis 3 mois.

- l'atrophie peut ne pas être totale, mais ne porter que sur un secteur papillaire, généralement temporal (obs. 2, 8, 21).

2- L'oedème papillaire

Il est très rare. Traduisant en principe une hydrocéphalie par blocage des voies d'évacuation du L.C.R., il n'est retrouvé qu'une fois sur 93 par DAVIDOFF et FEIRING, une fois également dans nos observations (obs. 14).

Il peut exceptionnellement s'accompagner d'une atrophie secondaire.

AUTRES SIGNES VISUELS

Ils sont rares et d'importance très diversement appréciée.

1- L'aréflexie pupillaire est dans le cas présent secondaire à l'amaurose et n'a pas de valeur en elle-même,

2- Les paralysies oculo-motrices.

Elles sont rares (8 fois sur 109 A.C. de HAMLIN, DAVIDOFF et FEIRING) et signent classiquement un Adénome très volumineux ou latéralisé. Pour GUIOT et GUILLAUMAT, il s'agit en fait d'une séméiologie très sujette à caution, car fréquen te dans les adénomes encore enclos et inconstante dans les formes envahissantes. Le 111 serait 2 fois plus souvent touché que les deux autres nerfs et son atteinte plus souvent partielle que globale.

Elles peuvent être responsables de diplopie, mais celle-ci relève bien plus souvent d'un trouble de la vision binoculaire par scotome central unilatéral.

L'ophtalmoplégie complète peut évidemment relever de l'envahissement caverneux mais aussi, surtout si elle est d'apparition brutale, d'une hypertension sellaire, souvent par hémorragie intra-tumorale.

Pour notre part, nous retrouvons 2 atteintes oculo-motrices certainement secondaires à l'A.C. :

- l'une se traduisant par une atteinte du III droit, et correspondant effectivement à un très volumineux adénome (obs. 4).
- l'autre responsable d'une ophtalmoplégie totale sans envahissement caverneux vrai (obs. 16).

3- L'anesthésie cornéenne -

Traduisant l'atteinte de la branche sensitive de l'ophtalmique, elle rentre dans le cadre de la séméiologie caverneuse dont elle partage la signification (JEFFERSON, WEINBERGER).

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SEMEIOLOGIE VISUELLE

Cette question sur laquelle insistent les auteurs des statistiques d'adultes, doit être envisagée selon le double aspect du pronostic vital et du pronostic fonctionnel, visuel.

1- Valeur pour le pronostic vital -

Elle est particulièrement bien étudiée par BAKAY qui étudie la moralité opératoire ou post-opératoire en fonction des troubles visuels dans 232 A.C. chez l'adulte. Les résultats éloquents qu'il nous en donne (tableau 7 p.186) insistent sur la gravité des formes à séméiologie asymétrique, dont la mortalité rejoint presque celle des formes extrêmes avec cécité totale.

TONNIS, qui aboutit par ailleurs à des résultats sensiblement équivalents, apporte de plus la notion de la valeur très péjorative des troubles de la motilité extrinsèque où la mortalité sur 30 cas est de 25 % dans les suites immédiates pour atteindre 50 % dans les 7 ans.

MOGENSEN, GUIOT et GUILLAUMAT insistent sur le pronostic sombre des altérations importantes du C.V. qui ont beaucoup plus de valeur que l'étude des troubles de l'acuité visuelle.

Nous rapportons pour notre part 3 décès survenant dans les suites immédiates ou proches de l'intervention. La séméiologie visuelle était chaque fois particulièrement riche :

- obs. 2 : cécité bilatérale presque totale, hémianopsie bitemporale + Scotome unilatéral, pâleur papillaire unilatérale. Grand choc opératoire. Décès au 10e mois.

- obs. 4 : diminution importante et bilatérale de l'A.V., hémianopsie bitemporale, paralysie oculomotrice. Décès à la 7ème semaine.

- obs. 8 : cécité droite + déficit gauche, atrophie optique bilatérale. Décès 8 heures après l'intervention.

Une note discordante est néanmoins apportée par les 2 observations 5 et 14, où des troubles visuels majeurs s'accomodèrent de survies prolongées (plus de 6 ans, 7 ans).

2- Valeur pour le pronostic fonctionnel -

Le pronostic visuel d'un A.C. laissé à lui-même est pratiquement impossible à établir du fait du caractère irrégulier et capricieux de l'évolution des troubles visuels qui fait sans doute intervenir, à côté du potentiel évolutif propre de l'adénome, d'autres facteurs (facteurs vasculaires, possibilité d'hémorragies intra-tumorales).

Il est par contre bien établi que l'influence du traitement chirurgical sur les troubles oculaires dépend beaucoup plus de l'ancienneté de l'atteinte que de son importance. Un interrogatoire soigneux permet parfois de préciser de façon assez exacte cette ancienneté. C'est l'examen du fond d'oeil qui l'objectivera par l'apparition de l'atrophie optique qui, au stade initial d'atrophie jaune pourrait être encore réversible, mais qui, dans son stade ultime d'atrophie blanche, signe des dégâts anatomiques irréparables.

La valeur pronostique du fond d'oeil, parfaitement signalée dans la littérature d'adultes (par exemple MOGENSEN : A.V. après intervention das les formes avec F.O. normal :

- amélioration = 43 %, - aggravation = 11 % ; mais dans les formes avec atrophie optique : - amélioration = 24 %, - aggravation = 29 %), est bien retrouvée dans nos observations, où l'on trouve sur 6 observations utilisables avec atrophie optique 2 fois seulement une amélioration des troubles visuels après traitement chirurgical (obs. 16 et 20), mais par contre 4 fois une aggravation (obs. 2, 14, 15, 21).

Troubles oculaires	Mortalité
Atteinte de l'acuité visuelle :	
- A.V. normale	0 %
- diminution bilatérale	10,7 %
- diminution unilatérale	17,4 %
Atteinte du champ visuel :	
- C.V. normal	0 %
- hémianopsie bitemporale	9,5 %
- cécité d'un côté, déficit de l'autre	15,5 %
- atteinte unilatérale	22,7 %
- hémianopsie homonyme	28,5 %
- cécité bilatérale	33 %
Atteinte du fond d'oeil :	
- F.O. normal	6,2 %
- atrophie unilatérale	7,9 %
- atrophie bilatérale	17 %

TABLEAU 7 : MORTALITE EN FONCTION DES TROUBLES VISUELS

(d'après BAKAY) .

SEMEIOLOGIE RADIOLOGIQUE

L'examen radiologique représente certainement le temps le plus important de l'exploration d'un A.C. Un diagnostic correct peut être en effet établi en l'absence de signes endocriniens ou même de signes visuels ; il ne saurait guère se passer de la mise en évidence de l'anomalie sellaire.

Or si le diagnostic radiologique est souvent facile, il pose parfois des problèmes très délicats dans les cas limites, du fait de la fréquence des variations morphologiques de la selle, physiologiques, en fonction du morphotype cranien, ou pathologiques, réactionnelles à tout processus d'hypertension intra-cranienne. Le diagnostic de néoformation intra-sellaire étant établi, restera encore à en préciser le type, et c'est bien à propos de la radiologie que se posera le plus souvent le problème du diagnostic différentiel de l'A.C. Enfin, la tendance actuelle est de demander encore à la radiologie des précisions sur l'existence ou non d'expansions, et le siège de ces expansions.

D'où la nécessité d'une technique irréprochable, comportant un certain nombre d'examens standard, éventuellement complétés par des investigations plus complexes, et d'une interprétation qualifiée, sachant toujours tenir compte des données de la clinique.

LES EXAMENS INDISPENSABLES

Ce sont ceux destinés à visualiser la selle turcique dont l'étude doit être effectuée sur des clichés pris de face et de profil.

TECHNIQUE DE L'EXAMEN

1 - L'ETUDE DU PROFIL SELLAIRE

Réalisée par une radiographie du crane de profil, strictement centrée sur la selle turcique et combinée avec un aggrandissement direct à foyer fin, elle donne dans la majorité des cas des renseignements suffisants, permettant en effet d'étudier systématiquement :

1) Les dimensions sagittales de la selle.

Bien qu'il existe des méthodes spéciales (méthode de SILVERMAN à l'aide du planimètre compensateur polaire, aggrandissement au craniographe de DULAC avec report sur papier millimétré), qui permettent d'apporter des précisions chiffrées, cette détermination n'est habituellement qu'approximative, effectuée "au coup d'oeil".

Des mensurations précises ne peuvent en effet apporter que

des renseignements d'utilité contestable si l'on tient compte :

- du fait que ce que l'on cherche à déterminer, c'est en réalité le volume sellaire, et qu'il est impossible mathématiquement d'extrapoler d'une surface à un volume.

- de l'imprécision même du calcul de cette surface puisque la paroi supérieure, invisible radiologiquement, n'est représentée que par la ligne fictive unissant les deux angles supérieurs.

- de l'importance même chez l'adulte, des variations physiologiques de la surface ainsi déterminée, considérée comme normale par HAAS entre 80 et 110 mm2 avec une limite supérieure de 120 mm2, tandis que YOUGUSHBAND situe cette même limite à 140 mm2.

2) L'aspect d'ensemble de la selle turcique

Celle-ci se présente sur les profils comme une cavité ovalaire, allongée horizontalement, assez largement ouverte sur la grande cavité cranienne par l'additus sellae.

Tel est l'aspect habituel de la selle turcique du mésocéphale. Mais il est important de connaître les variations que peut présenter cet aspect en fonction du morphotype cranien :

- selle allongée et peu profonde du dolichocéphale
- selle profonde, arrondie, avec diminution du diamètre antéro-postérieur chez le brachycéphale.
- selle très profonde, enfoncée dans le sinus, chez l'oxycéphale.

3) La structure de l'aire sellaire

Normalement vide, elle peut être partiellement et apparemment comblée par l'hypertrophie clinoïdienne.

4) La morphologie des éléments anatomiques de la selle.

Son étude précise doit obligatoirement compléter l'appréciation des données précédentes :

a- La corticale sellaire est représentée sous la forme d'une ligne continue, dense et régulière, bordant en dedans les différents éléments de la cavité turcique :

b- L'angle antéro-supérieur de la selle est formé par l'union :

- d'une ligne antérieure horizontale, le jugum sphénoïdal, légèrement déprimé en arrière par le sillon de la gouttière optique.
- et d'une ligne verticale, la paroi antérieure de la selle qui présente à sa partie toute supérieure deux petits accidents : l'un, supérieur, en creux : la gouttière du sinus coronaire ; l'autre, inférieur, en relief : la crête synostosique, ou apophyse clinoïde moyenne.

Le sommet de cet angle, normalement droit, est marqué par une petite éminence arrondie, le tubercule sellaire, normalement bien visible, bien que surmonté et partiellement recouvert par l'imposant relief des apophyses clinoïdes antérieures dont les variations morphologiques, souvent considérables, les ont fait qualifier des adjectifs les plus variés : massives, courtes, longues, élégantes, pointues.

c) La paroi inférieure de la selle forme une ligne courbe à concavité supérieure à peu près parallèle à la concavité de la grande aile sous-jacente.

Elle représente la paroi supérieure du corps du sphénoïde, creusé en avant du sinus sphénoïdal, formé en arrière d'un massif d'os spongieux.

d) Le dorsum sellae ou paroi postérieure est formé par la lame quadrilatère dont l'axe prolonge vers le haut l'axe du clivus et se termine en haut par les apophyses clinoïdes postérieures, de relief très peu accentué.

11 - L'EXAMEN DE LA SELLE TURCIQUE DE FACE

L'étude de face ne permet aucune appréciation dimensionnelle puisque les parois latérales sont invisibles. Elle permet par contre une étude précise de l'aire sellaire, du sinus sphénoïdal et surtout du plancher de la selle.

La radiographie simple est ici notoirement insuffisante, l'examen de la selle étant gêné par la présence d'autres structures osseuses, antérieures ou postérieures, qui se surajoutent à l'ombre sellaire.

La technique de l'examen sera donc plus complexe, comportant des vues de la selle sous diverses incidences :

- face haute ou incidence des fentes sphénoïdales, qui permet d'apprécier la plate-forme sellaire à travers les cellules ethmoïdales.

- incidence axiale de HIRTZ qui fait apparaître clairement le sinus sphénoïdal.

- incidence fronto-sous-occipitale enfin qui permet d'obtenir une projection des clinoïdes postérieures et du dos de la selle au milieu du trou occipital.

Surtout cet examen de face devra toujours être complété par des tomographies frontales qui, éliminant les superpositions gênantes, permettent l'étude précise du plancher de la selle. L'étude systématique d'avant en arrière analyse en effet :

- la paroi antérieure avec le tubercule sellaire et les apophyses clinoïdes antérieures.

- l'aire turcique elle-même, séparée en avant de la cavité du sinus sphénoïdal par le plancher sellaire qui forme normalement un dôme très bien visible à concavité inférieure peu prononcée.

Un peu plus en arrière, la selle turcique répond par l'intermédiaire d'une corticale toujours dense, à l'os spongieux du corps du sphénoïde.

- les coupes toutes postérieures enfin permettent l'étude du dorsum sellae et des clinoïdes postérieures.

SEMEIOLOGIE RADIOLOGIQUE DE L'ADENOME CHROMOPHOBE -

Ces diverses investigations radiologiques permettent de mettre en évidence les critères diagnostics de l'A.C.

I) L'AGGRANDISSEMENT DE LA SELLE TURCIQUE

Jugé sur le profil, il est habituel et caractéristique par son importance. Classiquement en effet, c'est l'A.C. qui, de toutes les tumeurs intra-sellaires, donne les plus vastes élargissements et YOUGUSHBAND cite chez l'adulte des chiffres de surface sellaire atteignant 468 mm2.

Il n'est toutefois pas strictement constant : une selle normale est en effet retrouvée chez l'adulte 2 fois sur 164 A.C. vérifiés histologiquement par YOUGUSHBAND, 3 fois sur 42 par GUIOT, 3 fois sur 93 par DAVIDOFF et FEIRING. Seule la notion de fréquence permet de porter un diagnostic dans de telles conditions, et le fait ne saurait être envisagé chez l'enfant. Nous ne possédons effectivement aucune observation d'A.C. avec selle normale.

II) LES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES DE LA SELLE

Elles réalisent des aspects variables selon que l'aggrandissement s'effectue :

- dans le sens antéro-postérieur, réalisant une selle élargie, en coquetier ou en bénitier, avec ouverture de l'additus (obs. 2, 15, 17).

- ou globalement dans toutes les directions, réalisant une selle arrondie, ballonisée (obs. 1, 3, 18, 19, 20).

Ces déformations globales sont le résultat des anomalies qu'on doit retrouver au niveau de chacun des éléments de la selle turcique :

1- L'aire sellaire

Elle reste optiquement vide dans l'A.C., bien qu'on y puisse rencontrer exceptionnellement des calcifications : 9 fois sur 260 pour CUSHING chez l'adulte ; 2 fois sur 24 pour COURJON.

Ces calcifications siègent surtout au niveau de la paroi de kystes intra-adénomateux, et semblent d'ailleurs plus fréquentes dans les expansions de l'adénome que dans sa portion intra sellaire.

Nos observations ne contiennent pas d'adénomes calcifiés, les calcifications relevées dans l'obs. 17 ayant été diagnostiquées avant même l'intervention comme d'origine choroïdienne.

2- La déformation de la paroi antérieure

Elle est habituellement asymétrique du fait de la présence du massif osseux formé par le tubercule antérieur et les clinoïdes antérieures, qui renforce sa partie supérieure. Même sous l'influence d'une tension intra-sellaire égale, la partie inférieure cède donc la première.

La déformation consiste en une accentuation de sa concavité normale avec fermeture de l'angle jugum-paroi sellaire antérieure. La pression exercée de bas en haut sur les clinoïdes antérieures est par ailleurs responsable de l'ostéoporose de ces clinoïdes, de l'érosion de leur bord inférieur, de leur redressement, et parfois même de leur amputation.

3- La déformation du plancher sellaire

Elle peut, en cas d'hypertension antéro-postérieure avec déformation en bénitier ne réaliser qu'une simple atténuation de la concavité normale, ce qui se traduit par une rupture du parallèlisme fond-grande aile.

Elle peut au contraire, dans les cas d'hyperpression diffuse, accentuer sur les profils cette concavité normale, tandis que les tomographies de face montreront la transformation de la convexité du plancher sellaire en une concavité plongeant plus ou moins profondément dans le sinus.

Elle peut surtout, dans les cas de compression localisée et asymétrique, réaliser des images plus complexes caractéristiques, avec sur les tomographies de face succession de 2 ou même 3 arcs de cercle à concavité opposée, expliquant les images de double ou de triple fond qu'on retrouvera sur les radiographies de profil (obs. 1).

En arrière enfin, les conséquences de l'hypertension intra-sellaire sur l'os spongieux seront une ostéoporose, prélude à l'effondrement osseux.

4- La paroi postérieure

Elle subit, et pour les mêmes raisons, des déformations analogues à celles rencontrées au niveau de la paroi antérieure :

- angulation de l'axe dorsum-clivus avec fermeture au moins relative de l'additus sellae.
- usure du dorsum : ostéoporose, amincissement à la base, section.

5- La corticale sellaire

Elle doit être l'objet de l'étude la plus attentive : amincie dans tout processus d'hypertension sellaire, la rupture de sa continuité constitue le premier signe osseux de l'extension extra-sellaire de l'adénome.

III) ASPECTS RADIOLOGIQUES INHABITUELS

De telles déformations résument pratiquement la séméiologie de l'A.C. Les autres anomalies osseuses sont beaucoup plus rares :

1- Exceptionnellement, un adénome à point de départ très haut situé à l'intérieur de la selle turcique, écartant les berges de l'additus, se traduira :

. en avant par un redressement des clinoïdes antérieures, avec usure de leur bord inférieur et de leur extrémité libre.

. en arrière, par une angulation postérieure de l'axe dorsum-clivus, avec ostéoporose, amputation et parfois disparition du dorsum.

2- Ce n'est enfin que tardivement ou en cas d'expansion surtout postérieure que la séméiologie radiologique pourra venir s'enrichir de signes d'hypertension intra-cranienne, au niveau de la voûte (empreintes digitiformes, disjonction des sutures), et surtout de la base, où les modifications de la selle secondaires à l'hypertension intra-cranienne viendront se surajouter aux modifications relevant directement de l'adénome : amincissement de la corticale, ostéoporose du dorsum sellae, amputation de la partie supérieure du dorsum. (obs. 4, 7, 19).

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le bilan radiologique tel que nous venons de le définir est à la fois nécessaire et suffisant pour assurer le diagnostic d'A.C. dans l'immense majorité des cas.

Il sera néanmoins très souvent indiqué de faire appel à des investigations plus complexes :

- rarement parce qu'une séméiologie radiologique insuffisante apportera une note discordante dans un tableau par ailleurs hautement évocateur .

- bien plus souvent à titre de bilan pré-opératoire, le choix d'une thérapeutique devant s'entourer au préalable de toutes garanties relatives à l'existence et à la topographie de possibles expansions.

C'est dire que la plupart du temps, ces examens feront appel aux techniques de contraste.

I) LES TOMOGRAPHIES SAGITTALES

Si la radiographie simple de profil suffit habituellement à détecter l'expansion inférieure, des tomographies sagittales sont par contre nécessaires pour préciser l'étendue exacte de cette expansion,

l'abaissement du plancher sellaire pouvant être assez considérable pour entraîner sa confusion avec le fond des fosses temporo-sphénoïdales. Elles permettent de plus l'étude de la morphologie exacte du sinus sphénoïdal, dont la connaissance est un préalable indispensable à une voie d'abord trans-sphénoïdale. Elles apportent enfin des précisions sur les rapports de cette expansion avec les fosses nasales.

Elles peuvent être complétées par des RADIOGRAPHIES DES CANAUX OPTIQUES qui permettent de préciser, dans ces extensions basses, l'importance de la poussée adénomateuse vers la région ethmoïdo-orbitaire : normalement cerclé par une corticale dense, le canal optique verra progressivement sa corticale s'amincir puis s'user au niveau des quadrants inférieurs, l'envahissement total se traduisant par une disparition complète de l'image du canal. METZGER et FISCHGOLD insistent sur la fréquence des altérations des canaux optiques retrouvées 7 fois sur les 12 cas où ils l'ont recherchée systématiquement, dont une fois avec C.V. normal. Une telle fréquence suggère l'intervention d'autres facteurs que l'envahissement adénomateux propre : peut-être un certain degré d'oedème du nerf optique sous l'influence de facteurs trophiques vasculaires.

II) L'ENCEPHALOGRAPHIE GAZEUSE

Elle représente le procédé de choix pour l'étude des expansions hautes, dont on connaît la latence clinique parfois totale. Considérée autrefois comme une méthode d'exception, elle tend actuellement, avec l'avènement des techniques modernes d'encéphalographie fractionnée, à prendre place dans le bilan systématique de tout A.C.

La méthode ancienne d'encéphalographie totale présente en effet, outre certains dangers, l'inconvénient d'être mal supportée ; et l'injection simultanée de l'ensemble des cavités liquidiennes entraîne une superposition d'images les rendant parfois difficilement interprétables. Les méthodes plus sélectives d'injection intra-ventriculaire directe ou de cisternographie présentent justement l'inconvénient de n'apporter aucun renseignement sur l'état des citernes pour la première, des ventricules pour la seconde.

L'encéphalographie fractionnée ne nécessite la soustraction que d'une petite quantité de liquide. Elle est donc sans danger et parfaitement bien tolérée. Elle permet surtout l'étude, non plus simultanée mais successive des cavités cisternales et du système ventriculaire, d'où la qualité parfaite des clichés obtenus.

1- L'étude des citernes de base -

Elle décèle très finement la poussée vers le haut de l'adénome en montrant :

- le soulèvement de la tente hypophysaire bombant dans la citerne opto-chiasmatique, stade initial de l'expansion haute.
- le comblement de la citerne opto-chiasmatique dans les formes déjà plus évoluées, avec parfois refoulement en arrière ou comblement de la citerne interpédonculaire.
- parfois même , l'air sous-arachnoïdien s'infiltre autour de la tumeur et permet sa délimitation profonde.

Pour les auteurs modernes, l'intégrité totale des citernes de base est un critère absolument indispensable à une décision d'abstention opératoire (obs. 1).

2- L'étude du système ventriculaire -

Elle permet de révéler :

- le bombement du plancher du 3e ventricule, suivi de l'envahissement partiel ou total de la cavité ventriculaire même dans les formes hautes, médianes et symétriques (obs. 4).
- le refoulement en dehors des cornes frontales des ventricules latéraux au cours de l'expansion antérieure médiane (obs. 19).
- le soulèvement d'une corne frontale, son amputation partielle ou totale dans les expansions antérieures latéralisées.

III) LA VENTRICULOGRAPHIE

La précision des renseignements fournis par l'encéphalographie fractionnée lui a fait prendre à son compte une bonne partie des indications de la ventriculographie.

Celle-ci ne sera effectuée qu'à titre pré-opératoire et seulement après pneumo-encéphalographie, dans les cas où cette dernière n'aurait pas apporté de précisions suffisantes sur l'état du système ventriculaire.

IV) L'ARTERIOGRAPHIE CAROTIDIENNE

Moins inoffensive et d'une réalisation technique plus difficile, surtout chez l'enfant, elle reste de ce fait d'une portée beaucoup plus

limitée que l'encéphalographie gazeuse.

Elle n'apporte par ailleurs que très rarement des renseignements supérieurs dans l'étude des expansions hautes qui peuvent refouler les branches de la carotide (obs. 7 et 21). Il est en effet tout-à-fait exceptionnel que ce procédé permette la visualisation directe d'un adénome très vasculaire, comme dans l'observation de GUIOT (obs. 4).

Elle reste néanmoins irremplaçable dès qu'on veut préciser l'état de la paroi latérale de la selle : le refoulement en dehors du tronc de la carotide interne signe la poussée de l'adénome sur la paroi interne du sinus caverneux mais n'apporte aucun renseignement sur l'envahissement même du sinus (obs. 6).

Ce n'est qu'exceptionnellement qu'une artériographie vertébrale, indiquée sur la suspicion d'une expansion postérieure, mettra en évidence un refoulement en arrière du tronc basillaire.

AUTRES SYMPTOMES

SIGNES CLINIQUES

I) LES CEPHALEES

Leur fréquence est considérable (tableau 12 p.222), puisque nous les retrouvons dans 15 de nos 21 observations, soit 71 % des cas, dont 7 fois comme symptome initial (tableau 9, p.208). Leur fréquence a été trop peu étudiée chez l'adulte pour permettre une comparaison valable : 66,8 % des cas pour YOUGUSHBAND, 19 % pour RAND.

Evocatrices quand elles sont de siège frontal ou bitemporal, fréquentes, intenses et rebelles aux antalgiques, elles peuvent en réalité adopter un type très variable, tant dans leur topographie que dans leur mode évolutif.

Si elles peuvent se rencontrer dans le cadre de la grande hypertension intra-cranienne, elles en sont habituellement absolument indépendantes, de même qu'elles sont sans rapports avec l'ensemble des autres signes cliniques.

Interprétées par RAND comme secondaires à des modifications osseuses, elles sont plus volontiers considérées comme secondaires à la mise en tension de la tente de l'hypophyse, et peuvent d'ailleurs céder avec l'apparition de signes nouveaux traduisant la rupture du diaphragme sellaire.

II) LES SIGNES RELEVANT DE L'EXPANSION TUMORALE

1- L'expansion latérale

Elle donne selon GUIOT une séméiologie clinique difficile à analyser car l'invasion du sinus peut être absolument latente, ceci étant dû à la lenteur du processus évolutif qui permet suppléances et adaptations. De plus, les différents éléments de la séméiologie caverneuse peuvent être présents en l'absence de toute invasion.

La séméiologie au complet comporte l'association :

a) de signes d'obstruction veineuse du sinus : exophtalmie, oedème palpébral, dilatation des veines palpébrales, hautement évocateurs, mais très rares.

Il convient de noter à ce propos que l'envahissement du sinus n'entraîne presque jamais d'obstruction de la carotide interne (2 cas de BAKAY).

b) d'une atteinte du trijumeau et surtout de l'ophtalmique comportant

- une séméiologie subjective de névralgie faciale, en fait fréquente dans tout adénome, même non expansif, et dont l'analyse est souvent très difficile, car noyée à l'intérieur de la céphalée diffuse.

- une séméiologie objective beaucoup plus caractéristique : anesthésie ou hypo-esthésie au niveau du territoire ophtalmique, diminution du réflexe cornéen.

- L'atteinte des trois branches sensitives et de la branche motrice du trijumeau est en faveur de l'atteinte du ganglion de GASSER.

c) d'une atteinte des oculo-moteurs

Nous avons déjà précisé que leur constatation ne prend de valeur en tant que signe caverneux que par l'association avec les signes précédents.

L'expansion latérale est rare (10 % des adénomes expansifs pour GUIOT). Nous n'en relevons pour notre part aucune observation chez l'enfant.

2- L'expansion inférieure

Elle est en principe latente, et n'est décelée que par les exa-

mens radiologiques. Il est en effet tout à fait exceptionnel que, comme dans un cas de CUSHING, l'adénome fasse irruption dans les fosses nasales au point d'en réaliser l'obstruction.

3- Les expansions supérieures

Elles réalisent, outre les anomalies de la séméiologie visuelle que nous avons déjà étudiées, des signes neurologiques variables avec la topographie de l'expansion :

a) dans les expansions hautes et postérieures

- c'est habituellement l'atteinte hypothalamique qui prédomine, responsable de somnolence (obs. 17), accès de narcolepsie, diabète insipide (obs. 2), troubles vaso-moteurs et thermiques, glycosurie, troubles mentaux en rapport avec l'atteinte des tubercules mamillaires : psychose confuso-onirique, syndrome de KORSAKOFF. Un certain type d'aménorrhée avec F.S.H. normales, pourrait enfin être considéré comme d'origine spécifiquement hypothalamique .
- le blocage des voies d'évacuation du liquide céphalo-rachidien dans les formes envahissant le troisième ventricule, peut être responsable d'une hydrocéphalie ou d'une hypertension intra-cranienne (obs. 7, 18, 19)
- beaucoup plus rarement, les atteintes surtout postérieures pourront réaliser un syndrome pyramidal (obs. 4) ou une paralysie des 4 dernières paires craniennes.

b) L'expansion temporale, très rare, peut se traduire par des crises comitiales et ulcinée, une aphasie.

c) L'expansion antérieure, pré-chiasmatique, est le plus souvent latente. Elle peut exceptionnellement être responsable de crises comitiales généralisées, d'anosmie (RAND), de troubles mentaux.

ELECTRO-ENCEPHALOGRAMME

Nous ne possédon s que peu de renseignements concernant l'E.E.G. au cours de l'A.C. en général, et bien moins encore chez l'enfant puisque nous ne possédons que 3 observations d'enfants ayant été explorés dans ce sens (obs. 1, 4, 19).

Aussi n'en ferons-nous qu'une mention très brève, essentiellement tirée de l'excellente étude qu'en fait Madame G. ARFEL dans la monographie de GUIOT.

L'E.E.G. a pourtant le mériote d'apporter deux sortes de renseignements :

- il permet rarement de mettre en évidence des signes en rapport avec la tumeur intra-cranienne que représente l'A.C.
- il permet surtout l'étude de l'incidence sur le tracé cortical des troubles endocriniens et métaboliques secondaires à la déficience pituitaire.

I) LES MODIFICATIONS RENCONTREES

GUIOT et G. ARFEL, étudiant une série de 40 adénomes dont 29 A.C. certains, 6 adénomes mixtes, 1 éosinophile et 4 d'histologie mal classée, les répartissent en 4 groupes selon l'importance des altérations du tracé :

1- Groupe A : tracé normal (14/40)

2- Groupe B : tracé modérément perturbé (15/40).

Ce groupe est caractérisé par :

- un rythme alpha à peu près normal, mais petit, discontinu, irrégulier.
- l'apparition du rythme têta sous forme d'oscillations plates, souvent irrégulières, de distribution large, mais avec parfois prédominance pour la portion antérieure de la ligne médiane.
- assez souvent des signes d'hyperactivité rolandique.

3- Groupe C : tracés perturbés (7/40)

a) Les modifications comprises dans ce groupe englobent :

- soit un ralentissement de l'alpha à 6 1/2 - 7 c/s avec augmentation notable du têta et des rythmes rapides.
- soit la présence d'ondes delta sporadiques
- soit des troubles de la différenciation spatiale et de la réactivité.

b) 2 points sont particuliers à ce groupe :

- le têta qui survient le plus souvent en bouffées sinusoïdales amples
- surtout les variations de la vigilance avec :
  - . apparition précoce de l'instalibité de l'état vigile
  - . accentuation marquée du simple fléchissement vigile
  - . changements atypiques des modifications vigiles, leur rapport avec les modifications de la vigilance n'étant rendue possible que par leur coïncidence avec la diminution de l'alpha.

4- Groupe D : tracés très perturbés (4/40)

Les anomalies sont ici extrêmement profondes, associant :

- un ralentissement de l'alpha à 6 ou 7 c/s, discontinu, souvent confondu dans la détérioration globale du rythme de fond.
- surtout une forte prévalence du delta : soit bifrontal, soit temporal, soit général.
- enfin les variations de la vigilance sont encore exagérées par rapport au stade précédent.

II) CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES

Il ressort de l'étude de Madame ARFEL :

1- que le type histologique de l'adénome ne retentit pas de façon significative sur les modifications électriques rencontrées.

2- que les altérations importantes des tracés du groupe D peuvent être mises en rapport :

. soit avec le volume énorme de la tumeur qui dans 3 cas, comblait le 3e ventricule et écrasait les formations bordantes.

. soit avec un hypopituitarisme accentué. BOSELLI et JEFFERSON signalent d'ailleurs qu'un traitement hormonal correct peut faire disparaître les anomalies observées, le rythme têta en particulier.

3- que les altérations du groupe C ne peuvent être par contre rapportées de façon certaines :
ni à une tumeur spécialement volumineuse ;
ni à un hypofonctionnement endocrinien particulièrement marqué.

4- Quant aux tracés A et B, ils n'apportent pas de renseignements spéciaux.

Il convient cependant de signaler que ces types de tracés, normaux et subnormaux, peuvent fort bien aller de pair avec des extensions considérables de la tumeur, non seulement en direction des lobes frontaux, mais même en arrière.

Des trois de nos malades ayant été étudiés au point de vue E.E.G.

- l'un, par un tracé normal, rentre dans le groupe A (obs. 1)
- un autre, dont le tracé montrait d'importantes modifications patho-

logiques paroxystiques bifrontales, rentre sans doute dans le groupe D, les altérations observées étant très probablement en rapport avec le seul volume de la tumeur (obs. 19).

- le troisième enfin (obs. 4) est passé en un mois d'intervalle du type B au type C pour finalement montrer, dans les suites d'une intervention particulièrement grave, un tracé de coma ayant préludé à la mort. Les altérations ici rencontrées faisaient sans doute intervenir aussi bien l'énorme volume de la tumeur que l'importance des désordres endocriniens et métaboliques.

ASPECTS ANATOMO- CLINIQUES

DIAGNOSTIC

MODES DE DEBUT

La survenue inhabituelle de l'A.C. à l'âge de la croissance et du développement pubertaire confère à celui-ci une traduction clinique un peu différente de celle retrouvée chez l'adulte.

SYMPTOMES INITIAUX

Ces différences sont particulièrement marquées à la phase initiale de la maladie.

NURNBERGER et KOREY, étudiant en effet chez l'adulte 117 A.C., rapportent que les symptomes initiaux consistaient :

- dans 47 % des cas en troubles visuels
- dans 20 % en céphalées
- dans 17 % en troubles sexuels
- dans 16 % enfin en troubles variés.

L'étude de nos observations (tableaux 8, pa.207 et 9, p.208 nous permet de retrouver un total de 31 signes cliniques ayant inauguré la maladie, isolés ou en association :

- arrêt de croissance : 7 fois, soit dans 33, 3 % des cas
- céphalées 7 fois, soit dans 33, 3 % des cas
- troubles visuels 6 fois, soit dans 28, 5 % des cas
- troubles sexuels 6 fois, soit dans 28, 5 % des cas
- syndrome polyurique 2 fois
- syndrome d'hypertension intra-cranienne 2 fois
- hirsutisme 1 fois

La comparaison entre ces deux statistiques permet de faire ressortir les particularités de la séméiologie initiale de l'A.C. chez l'enfant :

a) La fréquence de l'arrêt de croissance : retrouvé 7 fois, soit une fois sur trois, il était isolé dans 3 cas et associé dans 4 : une fois à un diabète insipide, 3 fois à un impubérisme.

L'équivalent clinique du déficit en G.H. chez l'adulte, la tendance hypoglycémique, est beaucoup moins évident et demande plus souvent à être recherché qu'il n'attire l'attention.

b) la plus grande fréquence des troubles sexuels : la proportion de 28,5 % donnée pour l'ensemble de nos cas, doit en réalité être portée à 35 % si l'on ne tient compte que des 17 enfants ayant dépassé l'âge du développement pubertaire initial.

c) La fréquence bien moindre des troubles visuels n'est sans doute que la conséquence des considérations précédentes.

A l'inverse donc de ce qui se passe chez l'adulte où la séméiologie initiale est surtout tumorale, l'A.C. débute chez l'enfant dans plus de la moitié des cas par un signe endocrinien (13 fois sur 21 : tableau 9 p. 208).

L'extériorisation plus évidente du déficit en G.H. explique en partie le fait. Sans doute faut-il y adjoindre une moins bonne tolérance de l'organisme en voie de croissance à une privation endocrinienne relative.

Obs.	Mode de début	Symptomes initiaux	Symptomes motivant l'hospitalisation	Retard du DG.
1	brutal	diabète insipide arrêt de croissance	identiques	6a 6m.
2	rapide	diabète insipide, céphalées	anorexie amaigrissement	4m.
3	progressif	arrêt de croissance impubérisme.	identiques	9a.
4	progressif	arrêt de croissance	baisse de la vue, céphalées	3a.
5	rapide	baisse de la vue, céphalées	identiques	6m.
6	progressif	arrêt de croissance	troubles visuels	6a.
7	-	céphalées	- -	4a.
8	-	céphalées, troubles visuels, irrégularités menstruelles	- -	1a.
9	-	céphalées	- -	1a.
10	-	hirsutisme	céphalées	3a.
11	rapide	troubles visuels	identiques	6a.
12	progressif	impubérisme	troubles visuels céphalées	1a.
13	-	aménorrhée primaire	troubles visuels	3a. 6m.
14	-	arrêt de croissance	- -	7a.
15	-	aménorrhée primaire arrêt de croissance	troubles visuels céphalées	6a. 6m.
16	rapide	troubles visuels céphalées	identiques	2a.
17	progressif	arrêt de croissance impubérisme, HIC.	céphalées, H.I.C.	3a.
18	progressif	troubles visuels	céphalées, H.I.C.	3a.
19	rapide	céphalées, HIC.	identiques	
20	progressif	obésité	troubles visuels	3a.
21	progressif	troubles visuels	identiques	3m.

TABLEAU 8 - SYMPTOMES INITIAUX

Obs.	Sexe	Age de diagn.	Age de début	Retard du Dg.	Symptomes initiaux			
					Tr. visuels	Tr. endocr.	Céph.	H.I.C.
1	G	9a	2a6m	6a6m		SI.SH		
2	F	12a	11a8m	4m		SI	SI	SH
3	G	18a	9-10a	9a		SI.SH		
4	F	15a	12a?	3a?	SH	SI	SH	
5	F	12a	11a6m	6m	SI.SH		SI.SH	
6	G	17a	11a	6a	SH	SI		
7	G	13a	9a	4a	SH		SI	
8	F	15a	14a	1a	SI.SH	SI	SI	
9	G	14a	13a	1a	SH		SI	
10	G	13a	10a	3a		SI	SH	
11	G	18a	12-13a	6a	SI.SH			
12	F	13a	12a	1a	SH	SI	SH	
13	F	16a	12-13a	3a6m	SH	SI		
14	G	10a	7a?	3a?	SH	SI		
15	F	18a	11-12a	6a6m	SH	SI	SH	
16	G	15a6m	13a6m	2a	SI.SH		SI.SH	
17	F	15a	12a	3a		SI		SI.SH
18	G	14a	11a	3a	SI			SH
19	F	11a4m	?	?			SI	SI.SH
20	G	11a	8a	3a	SH	SI		
21	F	12a9m	12a6m	3m	SI.SH			

TABLEAU 9 : ETIOLOGIE, MODE DE DEBUT

(SI = symptome initial,

SH = symptome motivant l'hospitalisation).

SYMPTOMES MOTIVANT L'HOSPITALISATION

Une fois sur trois seulement (tableau 8, p. 207), cette séméiologie inaugurale sera celle qui amènera l'enfant à l'hôpital, soit par suite de sa persistance, soit plus rarement par suite de son intensité. Le fait se rencontre surtout dans les formes à séméiologie initiale tumorale.

Bien plus souvent, l'enfant est amené pour l'apparition d'un symptome nouveau, en règle générale d'ordre tumoral :

- apparition de troubles visuels : 14 fois, soit dans 66,6 % des cas.
- apparition ou aggravation des céphalées : 6 fois, soit dans 28,5 %
- apparition d'un syndrome d'hypertension intracranienne : 4 fois, soit dans 19 % des cas.

Dans 2 cas seulement (obs. 1 et 3), une séméiologie endocrinienne encore isolée motiva l'hospitalisation, mais après respectivement 6 ans 1/2 et 9 ans d'évolution .

RETARD DU DIAGNOSTIC PAR RAPPORT AU DEBUT CLINIQUE

Le début, habituellement insidieux et progressif (15 fois sur 21), le caractère surtout négatif des troubles endocriniens (ralentissement de la croissance, retard pubertaire), de même que dans le domaine de la séméiologie tumorale, les difficultés éprouvées par l'enfant à extérioriser correctement un trouble visuel ou des céphalées vagues, rendent compte du retard apporté au diagnostic sur le début clinique : sur la moyenne des 20 observations apportant des précisions à ce sujet, ce retard est en effet de 3 ans 2 mois avec des chiffres extrêmes de 9 ans (obs. 3) et 3 mois (obs. 2).

Ce retard est maximum dans les formes à séméiologie endocrinienne isolée : 4 ans 9 mois sur une moyenne de 10 observations (1, 3, 4, 6, 10, 12, 13, 14, 15, 20), avec pour 5 d'entre elles un retard de plus de 6 ans.

Les formes à séméiologie visuelle isolée ne semblent d'ailleurs guère plus favorisées, puisque, pour une observation où le diagnostic fut établi après 3 mois seulement (obs. 21), deux autres (obs. 11 et 18) accusent des retards respectifs de 6 et 3 ans.

Ce sont dans la règle les formes plurisymptomatiques qui sont diagnostiquées le plus précocement.

DIAGNOSTIC A CETTE PHASE DE DEBUT

L'essentiel du problème à ce stade est donc un problème de diagnostic positif. Certes l'A.C. est très rare chez l'enfant, et un tel diagnostic ne saurait être porté qu'au terme d'un bilan particulièrement complet. L'ensemble des tumeurs de la région sellaire l'est déjà beaucoup moins, et cette étiologie doit être systématiquement évoquée et recherchée par des examens simples (radio du crâne, examen ophtalmologique avec C.V.) en face de symptômes pouvant relever d'une insuffisance pituitaire (retard de croissance, retard pubertaire) ou d'une tumeur intracranienne (céphalées, troubles visuels).

LA SEMEIOLOGIE CONSTITUEE

Elle comporte l'association dans des proportions variées des différents éléments de la séméiologie tumorale et de la séméiologie endocrinienne.

A- LA SEMEIOLOGIE ENDOCRINIENNE

Parmi les 4 grands déficits hormonaux, deux s'extériorisent cliniquement, deux demandent surtout à être recherchés :

1) Le nanisme hypophysaire -

C'est le plus évocateur, et d'ailleurs le plus précoce des symptômes endocriniens de l'A.C., mais il n'est pas constant. Dans les 10 observations où nous le retrouvons, il précède toujours de plusieurs années l'apparition des autres symptomes qui conduiront au diagnostic.

Deux fois seulement (obs. 10 et 14), le nanisme resta le seul signe, au moins clinique, d'insuffisance endocrinienne.

C'est dire l'intérêt, dans ces formes monosymptomatiques, des examens radiologiques et ophtalmologiques qui permettent d'éliminer les causes non tumorales, beaucoup plus fréquentes, des retards

de croissance harmonieux, une fois éliminée toute tare métabolique ou viscérale :

- insuffisance thyroïdienne larvée, surtout par trouble de l'hormonogenèse, qui peut donner un tableau clinique, et même biologique, très proche de celui réalisé par le nanisme hypophysaire.

- croissance retardée, qui pose les mêmes problèmes que la puberté différée, à laquelle elle est habituellement associée.

- nanisme génétique constitutionnel et nanisme hypophysaire idiopathique non tumoral, dont il est impossible, en l'absence de méthode pratique de dosage de la G.H. de préciser la pathogénie : déficit en G.H. ou diminution de la sensibilité des récepteurs tissulaires.

2) L'impubérisme hypogonadotrophique -

Nous avons déjà souligné sa fréquence chez l'enfant (66 % dans notre étude), et son caractère apparemment tardif, explicable en réalité par le fait qu'il ne peut se révéler avant l'âge pubertaire.

Très habituellement franc, il peut exceptionnellement ne se révéler que par une séméiologie mineure (obs. 8). Il est généralement associé au retard de croissance, mais reste isolé dans 5 observations (7, 8, 12, 16, 18).

L'abaissement des F.S.H. permet de le différencier des impubérismes d'origine gonadique avec hypergonadotrophinurie dont le syndrome de TURNER représente l'exemple le plus typique, habituellement d'ailleurs associé à un retard de croissance.

Seule par contre la constatation des signes tumoraux permettra de rapporter à son étiologie un impubérisme hypogonadotrophinurique isolé et d'éliminer les causes non tumorales du syndrome. Nous avons déjà souligné les difficultés rencontrées dans la détermination de la signification pathologique d'un retard pubertaire. L'eunuchisme hypogonadotrophique idiopathique ne représente en somme que l'équivalent définitif d'une puberté différée : il est interprété comme relevant d'un défaut de la sécrétion de gonadostimulines, plus probablement d'origine hypothalamique qu'hypophysaire. Encore faut-il être très prudent avant de porter un tel diagnostic : l'extrême sensibilité des gonades à la privation stimulinique au moment du développement pubertaire, la lenteur d'évolution de l'A.C., incitent à penser qu'un impubérisme isolé peut fort bien précéder, dans la séméiologie d'un A.C. encore minime, l'apparition de s signes radiologiques. La relative fréquence des aménorrhées primaires retrouvée

au cours de l'A.C. de l'adulte, est un argument en faveur de cette hypothèse.

3) L'insuffisance surrénale secondaire-

Si, chez l'adulte, NURNBERGER et KOREY trouvent des signes cliniques d'insuffisance surrénalienne (asthénie, hypotension) dans 25 % de leurs cas, nous ne trouvons par contre chez l'enfant de stigmates évocateurs que dans 2 de nos 21 observations : asthénie, coma hypoglycémique dans l'obs. 17 : hypotension seulement , à 9/5 dans l'obs. 4.

L'insuffisance surrénale est donc habituellement latente, d'où la valeur des examens biologiques destinés à la mettre en évidence : pratiqués seulement dans 10 de nos observations, et souvent très incomplètement, ils révèlent une insuffisance biologique dans à peu près 50 % des cas (tableau 2 p.157), ce qui correspond aux études comparatives faites chez l'adulte. Elle ne fut dans ces 10 cas jamais trouvée isolée, mais toujours associée à d'autres signes de déficit endocrinien.

Cette association, la réponse en principe positive à l'ACTH, la constatation des signes tumoraux, permettent d'éliminer une maladie d'Addison d'origine surrénalienne. Il est probable par ailleurs que l'apparition de l'insuffisance surrénale est assez tardive à l'intérieur de la séméiologie de l'A.C. pour ne pas devoir entraîner de problème diagnostic avec un déficit idiopathique isolé en ACTH du type syndrome de DEBRE et JULIEN-MARIE.

4) Le Myxoedème hypophysaire

Tout comme l'insuffisance surrénale, l'insuffisance thyroïdienne au cours de l'A.C. n'est qu'exceptionnellement évoquée par une séméiologie clinique de type myxoedémateux (2 observations sur 21 : obs. 1 et 3). Le bilan biologique rend néanmoins compte de sa fréquence puisque, sur 10 de nos observations où une exploration thyroïdienne fut au moins ébauchée, nous pouvons relever 5 et peut-être 7 insuffisances thyroïdiennes biologiques (tableaux 3 , P. 166 et 10, P.218).

Les problèmes diagnostiques ici posés sont essentiellement de deux ordres :

a) L'élimination d'une insuffisance thyroïdienne primitive

Nous avons déjà esquissé les principes de ce diagnostic

dont nous rappellerons les difficultés :

- alors qu'il est classique de signaler que certains symptomes comme le myxoedème cutané, l'hypercholestérolémie, font défaut dans l'insuffisance thyroïdienne secondaire, il est actuellement bien établi qu'il n'en est rien, et l'étude de nos observations ne fait qu'apporter à cette conception un argument supplémentaire.

- l'association d'autres déficits hormonaux n'est pas davantage un argument formel en faveur de l'origine hypophysaire : nous avons relaté au cours de l'étude physiologique de la T.S.H. l'importance de l'hormone thyroïdienne sur les différents fonctionnements hormonaux et la possibilité de déficits surrénaliens secondaires à la carence en thyroxine. Pour DECOURT, même l'hypophyse n'échappe pas à cette influence, et une véritable insuffisance anté-hypophysaire fonctionnelle peut se développer en conséquence du myxoedème.

b) <u>L'élimination des causes non tumorales d'insuffisance thyroïdienne secondaire</u> .

Celles-ci sont rares : encéphalopathies congénitales (CHAPTAL), traumatismes craniens (KLOTZ et AVRIL), myxoedème hypophysaire idiopathique par déficit isolé en T.S.H. , et en principe facilement éliminées par la constatation des signes radiologiques de l'adénome.

En fait, nous touchons ici à un problème important : le retentissement thyroïdien de l'A.C. peut-il être assez précoce pour précéder à la fois l'apparition des autres signes endocriniens et de la séméiologie radiologique, et assez intense pour réaliser une séméiologie aussi typique qu'un myxoedème athyréotique par exemple ?

Les deux observations de LETH PEDERSEN et JUSTIN-BESANCON, relatées dans notre introduction, introduisent parfaitement le problème. LETH PEDERSEN en tire argument pour émettre l'hypothèse que la cause du myxoedème idiopathique apparaissant dans la première ou la seconde enfance serait le plus souvent un A.C. latent. JUSTIN-BESANCON par contre, arguant sur l'apparition des cellules de thyroidectomie, le caractère extrêmement tardif dans son observation de la découverte de l'adénome par ailleurs latent, et l'absence totale de tissu thyroïdien à la vérification, conclut au caractère secondaire de l'A.C. par rapport au myxoedème athyréotique. Il rapporte les conclusions identiques auxquelles arrivent BURT et COHEN chez un nourrisson de 13 semaines présentant un myxoedème congénital et chez qui l'autopsie révéla également une agénésie thyroïdienne et un A.C.

Nous avons fait notres ces arguments pour éliminer de notre étude ces 3 observations , estimant que la définition clinique de l'A.C. devait l'emporter sur la définition anatomique.

Le caractère habituellement larvé de l'insuffisance thyroïdienne dans nos observations, son association constante à d'autres déficits endocriniens peu explicables par le seul myxoedème endocrinien du fait de la discrétion même de l'atteinte thyroïdienne, la présence enfin d'une séméiologie radiologique toujours évocatrice, nous incitent à penser que, comme l'insuffisance surrénale, cette insuffisance thyroïdienne est d'apparition relativement tardive à l'intérieur de la séméiologie endocrinienne de l'A.C. Seul le dosage de la T.S.H. permettra de préciser si ce fait relève d'une meilleure tolérance de la thyroïde à la privation stimulinique, ou d'une orientation préférentielle du tissu hypophysaire restant vers la sécrétion des stimulines d'importance vitale : l'ACTH et la TSH, aux dépens des stimulines à destinée surtout fonctionnelle : les gonadostimulines et l'hormone de croissance.

5) Les syndromes polyuro-dypsiques.

Ils sont relativement rares à l'intérieur de la séméiologie endocrinienne (3 cas sur 21), cette rareté étant probalbement due à la déficience surrénalienne associée.

Leur signification est bien particulière, puisqu'ils peuvent aussi bien intervenir.

- à titre de symptome endocrinien par atteinte de la post-hypophyse au cours de formes endocriniennes majeures (obs. 1).
- qu'à titre de symptome tumoral par atteinte hypothalamique au cours de formes essentiellement tumorales (obs. 2), et c'est sans doute dans la catégorie des signes hypothalamiques qu'il faut ranger également les 2 observations de syndromes polyuriques post-opératoires (obs. 9 et 13).

Nous avons donc estimé impossible de faire entrer dans le cadre de l'appréciation du déficit endocrinien les syndromes polyuriques qui posent par ailleurs des problèmes de diagnostic trop particuliers pour pouvoir être envisagés ici.

6) La séméiologie endocrinienne dans son ensemble.

L'insuffisance des explorations biologiques dans beaucoup de nos observations nous conduit à ne retenir pour cette étude que 12

observations permettant une estimation, clinique ou biologique, de l'ensemble des fonctions endocriniennes. Nous retrouvons ainsi (tableau 10, p.218) :

- 4 fois un panhypopituitarisme : obs. 1, 3, 4, 17.

- 3 fois un déficit de 3 des 4 fonctions hypophysaires :
  . thyro-cortico-génital : 2 fois (obs. 7 et 18)
  . thyro-somato-génital : 1 fois (obs. 6)

- 2 fois un déficit de 2 fonctions seulement : somato-génital (obs. 11 et 13)

- 2 fois un déficit isolé d'une fonction : somatotrope (obs. 10) ou génitale (obs. 8)

- 1 fois l'absence totale de déficit endocrinien (obs. 2)

En vue d'une étude ultérieure comparative avec la séméiologie tumorale, nous rangeons arbitraitement ces 12 observations en 3 groupes :

- les formes à séméiologie endocrinienne majeure, caractérisées, soit par un panhypopituitarisme total, soit par le déficit de 3 des 4 fonctions hypophysaires. Au total 7 cas.

- les formes à séméiologie endocrinienne mineure, caractérisées, ppar le déficit d'une ou deux fonctions hypophysaires : 4 cas.

- les formes sans retentissement endocrinien : 1 cas.

La comparaison de cette séméiologie endocrinienne avec des études similaires entreprises au cours d'A.C. chez l'adulte (tableau 11, p. 219), nous permet d'aboutir aux conclusions suivantes :

a) la proportion respective des formes pauci et multi-endocriniennes reste dans l'ensemble identique, bien que l'étude de NURNBERGER et KOREY révèle une proportion un peu supérieure des formes pauci-symptomatiques.

b) les difficultés actuelles de dosage de la G.H. conduisent les auteurs d'adultes à ne pas tenir compte du déficit somatotrope dans la définition du pan-hypopituitarisme, caractérisé pour eux par l'association d'un déficit thyroïdien , surrénal et génital. Nous y adjoignons pour notre part le déficit en G.H., facilement décelable cliniquement chez l'enfant.

c) même dans les formes totales réalisant un pan-hypopituitarisme, le déficit n'est que très exceptionnellement assez profond pour réaliser un coma hypopituitarien analogue à celui rencontré chez l'adulte au cours du syndrome de SHEEHAN. Seule l'observation 17 nous en apporte peut-être un exemple : encore a-t-il fallu dans cette observation un jeûne préalable de 48 heures pour aboutir à un subcoma dont les caractères biologiques ne furent d'ailleurs pas précisés.

Le diagnostic des formes polyendocriniennes est habituellement facile et nous rappellerons encore que l'hypothyroïdie et l'hypocorticisme sont bien davantage en matière d'A.C. des découvertes biologiques confirmant le diagnostic chez un enfant présentant par ailleurs un nanisme ou un impubérisme et un aggrandissement de la selle turcique, que des causes d'erreur possibles par suite de leur prédominance. Nous ne rappellerons que pour mémoire quelques syndromes polyendocriniens d'origine non tumorale.

1- parmi les syndromes télendocriniens :

. le très rare pseudo-pan-hypopituitarisme, ou panhypotélendocrinose primaire (Syndrome de CLAUDE et GOUGEROT), qui répond probablement, du fait de l'augmentation des F.S.H. et de l'absence de réponse des glandes périphériques aux stimulines correspondantes, à une forme particulière d'involution poly-endocrinienne dont l'étiologie reste inconnue.

. le pan-hypopituitarisme vrai secondaire à un myxoedème, dont nous avons déjà évoqué les principaux caractères.

. Les très rares observations d'agénésie hypophysaire, isolée (BLIZARD), ou plus souvent dans le cadre d'une hydro-céphalie, et toujours responsable d'une mort néo-natale rapide.

2- parmi les syndromes polyendocriniens incomplets :

. l'insuffisance thyro-surrénale primitive ou syndrome de SCHMIDT, d'origine plus probablement périphérique que centrale, bien qu'on ne connaisse rien de son mécanisme exact.

. L'insuffisance gonadocroticotrophique avec thyréotrophine normale ou syndrome de HADDOCK, d'origine certainement haute (hypophysaire ou diencéphalique), mais d'étiologie exacte inconnue.

Obs	Nanisme	Insuff. surrénale clin.	Insuff. surrénale bio.	Insuff. thyroid. clin.	Insuff. thyroid. b.	Insuff. génit.	Pâleur anémie	Estimation du déficit endocrinien
1)G. 9 ans	+	0	+	+	+		+	M
2)F.12	0	0	0	0	0	0	+	a
3)F. 12	+	0	+	+	+	+		M
4)F. 15	+	0	+	0	+	+	+	M
5)F. 12	0	0		0		0		?
6)G. 17	+	0		0	+	+		M
7) G. 13	0	0	(+)	0	(+)	+		M
8)F. 15	0	0	0	0	0	+		m
9)G. 14	0	0		0		0		?
10)G.13	+	0	0	0		0		m
11)G.18	+	0	0	0	0	+		m
12)F.13	0	0		0		+		?
13)F.16	+	0	0	0	0	+		m
14)G.10	+	0		0				?
15)F.18	+	0		0		+		?
16)G.15,6	0	0		0		+		?
17)F.15	+	(+)	+	0	+	+	+	M
18)G.14	0	0	+	0	(+)	+	+	M
19)F.11,4	0	0		0				?
20)G.11	0	0		0				?
21)G.12,9	0	0		0		0		?
Total	10	1	6	2	7	12	5	

TABLEAU 10 : SEMEIOLOGIE ENDOCRINIENNE

(Estimation du déficit : M = majeur : déficit de 3 ou 4 fonctions)
m = modéré : - 1 ou 2 -)
a = absent : pas de signes endocriniens)
? = examens insuffisants).

	NURNBERGER et KOREY	GUIOT & MICHARD	étude personnelle
pan-hypopituitarisme	5	9	4
déficit de 3 fonctions			3
déficit de 2 fonctions	9	4	2
déficit d'une seule fonction	2	5	2
pas de signes endocriniens	1	2	1
Nombre de cas	17	20	12

TABLEAU 11 : L'INSUFFISANCE ENDOCRINIENNE DANS DIFFERENTES STATISTIQUES

B- LA SEMEIOLOGIE TUMORALE -

Envisagée dans son ensemble, elle comporte l'association de deux sortes de symptomes :

- l'ensemble des signes cliniques, ophtalmologiques ou radiologiques capables à la fois d'attirer l'attention du malade et du médecin, de réaliser des formes cliniques particulières, et de donner des renseignements sur l'existence et l'étendue des expansions.

- la séméiologie radiologique élémentaire de l'A.C., à propos de laquelle se posera surtout le diagnostic de l'A.C.

I) ASPECTS CLINIQUES REALISES EN FONCTION DE LA SEMEIOLOGIE TUMORALE.

Les données de notre étude (tableau 12, p.222) sont en parfait accord avec les données classiques qui font des céphalées au cours de l'A.C., non un symptome d'H.I.C., mais un symptome d'hypertension intra-sellaire. Si en effet nous les rencontrons bien dans les 5 observations présentant par ailleurs un tableau clinique d'H.I.C.,

nous les retrouvons également dans 10 autres observations présentant une séméiologie tumorale banale ou absente. Elles n'ont guère de valeur qu'en tant que signe d'appel, et nous rappellerons à ce sujet les difficultés habituellement rencontrées en matière de tumeur cérébrale surtout chez l'enfant, pour rapporter ce symptome très banal à son étiologie exacte.

Les céphalées étant donc bien mises à part, l'ensemble des signes visuels, des signes d'H.I.C., cliniques et radiologiques, et des signes particuliers relevant de l'expansion tumorale nous permet de distinguer :

1) Les formes sans retentissement tumoral

Deux observations seulement rentrent dans ce groupe : les observations 1 et 3, caractérisées toutes deux par une séméiologie endocrinienne strictement isolée.

2) Les formes à séméiologie tumorale modérée.

Ce sont les formes banales, caractérisées par la seule présence d'une hémianopsie bitemporale. Nous en retrouvons 10 cas (obs. 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 20, 21). L'absence de signes cliniques nous a en effet poussé à ranger dans ce groupe les observations 20 et 21, bien que dans ces deux cas, les examens spéciaux (encéphalographie gazeuse et artériographie) aient révélé des signes évocateurs d'expansion extra-sellaire.

Rappelons à ce propos que l'hémianopsie bitemporale, signe initial de la poussée adénomateuse vers le haut, se rencontre aussi bien dans les formes anatomiquement intra-sellaires, l'atteinte des voies optiques étant rapportée au seul soulèvement de la tente hypophysaire, que dans les formes à extension supra-sellaire minime dont le diagnostic n'est possible que par l'encéphalographie gazeuse.

3) Les formes à séméiologie tumorale majeure.

Nous en retrouvons 9 cas, caractérisés :

- soit par la seule présence de signes ophtalmologiques atypiques (obs. 5 et 15). On sait à ce propos que la présence de signes ophtalmologiques accentués et surtout latéralisés, signe l'expansion tumorale.

- soit par la présence de signes isolés d'H.I.C.

L'H.I.C., rare dans l'A.C., signe en principe une extension haute au niveau du 3e ventricule, avec blocage des voies d'évacuation du liquide céphalo-rachidien. Elle est habituellement responsable de signes cliniques évocateurs, mais peut n'être objectivée que par le seul examen radiologique.

Il convient de noter à ce propos les difficultés parfois rencontrées pour établir la distinction entre les symptomes qui, à l'intérieur d'une séméiologie grave, relèvent de l'H.I.C., et ceux qui sont sous la dépendance d'une insuffisance endocrinienne majeure (obs. 17).

Nous relevons 2 observations (17 et 19), où la présence de signes d'HIC fut le seul signe d'expansion tumorale, et il est curieux de noter, dans ces deux cas où l'expansion supérieure fut confirmée anatomiquement, l'absence de toute séméiologie visuelle. On peut imaginer pour expliquer une telle atypie symptomatique une anomalie de position du chiasma (sans doute chiasma pré-fixé), l'expansion tumorale progressant franchement en arrière du chiasma pour s'épanouir en haut et en arrière, en respectant totalement les voies optiques.

- soit par la présence de signes neurologiques relevant de l'expansion tumorale.

Nous ne relevons pas d'observations où la constatation d'un de ces symptomes ne s'accompagne également d'autres signes tumoraux majeurs : HIC ou signes visuels.

- soit par l'association de 2 ou 3 de ces différents élément :

. signes neurologiques d'expansion + signes visuels atypiques : obs. 16.

. signes neurologiques d'expansion + HIC : obs. 4

. signes visuels atypiques + HIC : obs. 2 et 7.

. signes visuels atypiques + HIC + signes neurologiques d'expansion : obs. 18

II) DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE DE L'ADENOME CHROMOPHOBE

Si les examens faisant appel aux méthodes de contraste (surtout encéphalographie gazeuse), sont actuellement considérés comme indispensables pour préciser l'existence et la topographie des expansions, c'est à propos de la radiographie simple de la selle turcique, éventuellement complétée par des tomographies, que se pose le problème du diagnostic différentiel de l'A.C. avec les autres tumeurs de la région sellaire qui peuvent réaliser des tableaux cli-

Obs.	Céphalées	Séméiologie visuelle abs.	hémian. bitemp.	majeure	HIC clin.	Rx	Signes d'expansion clin.	Rx	Estimation globale
1	+	+							a
2	+			+	+				M
3		+							a
4	+		+			+	+	+	M
5	+			+					M
6	+		+						m
7	+			+	+	+		+	M
8	+		+						m
9	+		+						m
10	+		+						m
11			(+)						m
12	+		(+)						m
13			(+)						m
14			+						m
15	+			+					M
16	+			+			+		M
17	+	+			+				M
18	+			+	+		+		M
19	+	+			+	+		+	M
20			+					(+)	m
21			+					(+)	m

TABLEAU 12 : SEMEIOLOGIE TUMORALE

(Estimation globale : M = majeure
m = modérée
a = absente)

Abréviations : - abs. = absente ; clin. = clinique ; Rx = radiologique.)

niques strictement identiques.

1) Le diagnostic essentiel est le craniopharyngiome.

C'est, du fait de sa fréquence, l'affection à laquelle on pense avant tout chez l'enfant. Et le diagnostic est d'importance puisque :

- la beaucoup plus grande évolutivité du craniopharyngiome conduit à un pronostic tout différent.
- Sa résistance aux rayons conduit en principe à un traitement chirurgical systématique.

Schématiquement, ce diagnostic est facile :

- la localisation essentielle du craniopharyngiome est supra-sellaire. D'où des déformations de la selle beaucoup plus tardives et réalisant avant tout une ouverture de l'additus et une destruction de la lame basillaire.
- il s'accompagne de calcifications de types variés : granulaires, nodulaires, kystiques ou mixtes, dont la topographie supra-sellaire répond au siège de la tumeur.

En fait, ce diagnostic peut être rendu très difficile, puisque :

- un craniopharyngiome peut simuler en tous points un A.C.

A côté de sa localisation supra-sellaire habituelle, il peut en effet se développer en pleine selle turcique, réalisant alors des déformations sellaires strictement identiques à celles de l'A.C.

De plus, les calcifications du craniopharyngiome, pour habituelles qu'elles soient, ne sont pas pour autant strictement constantes (85 % des cas selon DROGUET, PUECH et STULL).

- un A.C. peut simuler en tous points un craniopharyngiome.

Nous connaissons en effet la possibilité d'adénomes à développement surtout supérieur, écartant les berges de l'additus comme un craniopharyngiome.

Par ailleurs, l'A.C. peut exceptionnellement se calcifier, cette calcification étant le plus souvent secondaire à une hémorragie intra-adénomateuse.

D'où la règle, dans les cas douteux à vrai dire rares, de l'intervention systématique qui permettra le recours à l'examen histologique.

2) Les autres diagnostics seront beaucoup plus rarement évoqués :

a- Les autres tumeurs sellaires :

. tumeurs malignes de la loge hypophysaire, d'authenticité discutable dans leur forme primitive, réalisant en principe d'intenses et précoces destructions des parois sellaires et des formations voisines, et l'apparition précoce d'un voile du sinus sphénoïdal.

. abcès de l'hypophyse

. adénome éosinophile, évoqué cliniquement par un gigantisme, caractérisé radiologiquement par la selle modérément aggrandie, ballonisée, et surtout des processus d'intense construction et condensation osseuses, avec épaississement de la corticale, hypertrophie des clinoïdes antérieures et du tubercule, angulation dorsum-clivus et fermeture de l'additus.

. tumeurs osseuses : réticulose maligne, maladie de HAND-SCHULLERè CHRISTI .

b- tumeurs para-sellaires

. anévrysmes carotidiens, diagnostiqués par l'artériographie

. méningiomes

c- Tumeurs supra-sellaires

. gliomes de l'hypothalamus

. hamartomes du tuber cinereum ou des tubercules mamillaires.

. Sclérose tubéreuse.

d- Tumeurs pré-sellaires :

. gliome opto-chiasmatique surtout, avec son rétrécissement concentrique du champ visuel, sa selle turcique en oméga, et l'envahissement précoce des deux canaux optiques.

. méningiome, épithélioma ethmoïdal.

e- tumeurs rétro-sellaires enfin : pinéalomes, chordomes souvent calcifiés, neurinomes des nerfs de la base, astrocytomes infiltrant l'hypothalamus antérieur, fermant la selle par refoulement vers l'avant de la paroi postérieure.

Ces différents diagnostics sont habituellement des diagnostics d'intervention et d'anatomie pathologique.

C- RAPPORTS ENTRE LA SEMEIOLOGIE ENDOCRINIENNE, LA SEMEIOLOGIE TUMORALE ET L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Cette étude va nous permettre de retrouver chez l'enfant certaines caractéristiques de la séméiologie globale de l'A.C. déjà notées chez l'adulte, à savoir le manque de parallélisme fréquent entre :

- la séméiologie endocrinienne d'une part
- la séméiologie tumorale et l'anatomie pathologique d'autre part.

Nous n'avons retenu pour ce faire que les 12 observations permettant l'évaluation du déficit endocrinien. Le tableau 13, p.228 nous permet de classer ces 12 observations en 3 catégories :

- les formes à séméiologie endocrinienne dominante : 3 cas (obs. 1 et 3 sans signes visuels ; obs. 6 avec une hémianopsie bitemporale).
- les formes à séméiologie tumorale dominante : 1 cas (obs. 2 sans aucun déficit endocrinien).
- les formes mixtes : - soit par l'association de deux séméiologies de type majeur : 4 cas (obs. 4, 7, 17, 18) ;
  - soit par l'association de deux séméiologies de type modéré : 4 cas (obs. 8, 10, 11, 13).

Les formes à séméiologie tumorale majeure correspondent toutes à de volumineuses expansions tumorales, ce qui n'est pas fait pour nous étonner. La seule réserve à faire à ce sujet est celle déjà signalée par GUIOT de l'absence possible de parallélisme entre la séméiologie oculaire et l'importance de l'extension de l'adénome.

Si par ailleurs elles sont volontiers accompagnées de grands déficits endocriniens (4 fois sur 5), elles peuvent rester absolument pures (1 cas).

Les formes à séméiologie endocrinienne majeure correspondent aussi volontiers à des adénomes petits, intra-sellaires (3 cas sur 6), qu'à des adénomes volumineux et expansifs (3 cas).

Elles s'accompagnent aussi souvent d'une séméiologie tumorale minime ou absente (3 cas) que de symptomes tumoraux majeurs (4 cas).

Ces données correspondent parfaitement aux notions déjà soulignées relatives à l'évolution anatomo-clinique de l'adénome

a) initialement intra-sellaire, l'A.C. réalisera d'abord une séméiologie endocrinienne isolée d'autant plus intense que la compression exercée sur le parenchyme hypophysaire sera plus forte, et et donc qu'un diaphragme sellaire résistant s'opposera plus puissamment à l'extension de l'adénome vers le haut (formes à séméiologie endocrinienne dominante : obs. 1 et 3).

Une moins grande résistance de la tente hypophysaire sera responsable au contraire d'une pression intra-sellaire moins forte, donc d'une séméiologie endocrinienne moins riche, mais son soulèvement, comprimant la face inférieure du chiasma, entraînera une séméiologie oculaire du type hémianopsie bitemporale (formes mixtes d'intensité modérée : obs. 8, 10, 11, 13).

b) Ultérieurement, la rupture du diaphragme sellaire, et l'expansion intracranienne de l'adénome, aboutira à la réalisation d'une séméiologie tumorale majeure. Le déficit endocrinien pourra rester mineur ou absent (obs. 2) si, par suite d'une résistance minime de la tente, l'hypertension intra-sellaire est restée modérée et de courte durée. Il pourra au contraire être majeur si une hypertension intra-sellaire intense et prolongée a réalisé une destruction presque totale de la glande (obs. 4, 7, 17, 18). Certains auteurs rapportent d'ailleurs chez l'adulte des observations d'adénomes chez qui l'apparition de signes ophtalmologiques nouveaux traduisant la rupture du diaphragme sellaire s'est accompagnée d'une amélioration du déficit endocrinien. Nous n'avons pas d'observations équivalentes chez l'enfant.

Anatomiquement donc les formes à séméiologie endocrinienne dominante correspondent à des stades initiaux, et les formes à séméiologie tumorale majeure à des stades évolués.

Or si nous comparons l'aspect anatomo-clinique avec la durée d'évolution depuis l'apparition de premier symptome, nous nous apercevons que :

- ce sont les formes à séméiologie endocrinienne dominante qui évoluent depuis le plus longtemps : 6 ans 6 mois, 9 ans, 6 ans pour les observations 1, 3 et 6, soit en moyenne 7 ans et 2 mois.

- les formes chronologiquement intermédiaires sont représentées par les formes mixtes :
  . soit majeures : 3 ans, 4 ans, 3 ans, 3 ans pour les observations 4, 7, 17, 18), soit une moyenne de 3 ans 3 mois ;

  . soit modérées : 1 an , 3 ans, 6 ans, 3 ans 6 mois pour les observations 8, 10, 11, 13, soit une moyenne de 3 ans et 4 mois.

- les formes à séméiologie tumorale domin ante et surtout isolée sont celles qui évoluent depuis le minimum de temps : 4 mois dans l'observation 2 ; 6 mois dans l'observation 5 (non relevée dans le tableau puisqu'insuffisamment explorée du point de vue endocrinien, mais dans laquelle du moins aucun signe clinique endocrinien n'est relevé).

Deux conclusions se dégagent de cette comparaison :

a) l'intensité des signes endocriniens est d'autant plus grande que l'évolutivité anatomique de l'adénome est moindre.

b) L'évolution anatomique, classiquement très lente, de l'A.C. peut parfois, indépendamment de tout phénomène d'hémorragie intra-adénomateuse, être extrêmement rapide, ces formes se traduisant par une séméiologie tumorale majeure, et une séméiologie endocrinienne minime ou absente.

Tout se passe finalement comme si ce n'était pas tant la capacité initiale de résistance du diaphragme sellaire qui conditionnait la séméiologie, mais bien plutôt le potentiel évolutif propre de l'adénome : une croissance tumorale lente laisserait aux processus de défense la possibilité de s'organiser, donc à la tente hypophysaire la possibilité de se renforcer, opposant ainsi une barrière plus efficace à l'expansion intracranienne de l'adénome, mais augmentant d'autant le déficit endocrinien .

Observ.	Séméiologie endocrinienne	Séméiologie tumorale	Volume de l'adénome	Durée d'évolution
1	++	a	+	6a6m
2	a	++	++	4m
3	++	a	+	9a
4	++	++	++	3a
6	++	+	+	6a
7	++	++	++	4a
8	+	+	+	1a
10	+	+	?	3a
11	+	+	?	6a
13	+	+	?	3a6m
17	++	++	++	3a
18	++	++	?	3a

TABLEAU 13 : CORRELATIONS ENTRE LA SEMEIOLOGIE ENDOCRINIENNE, TUMORALE et l'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Séméiologie endocrinienne

++ = majeure : déficit de 3 ou 4 fonctions
+ = modérée - 1 ou 2 -
a = absente = pas de déficit

Séméiologie tumorale :

++ = majeure : signes visuels importants ou symdrome d'HIC
+ = modérée : hémianopsie bitemporale
a = absente

Volume de l'adénome
++ = volumineuse expansion
+ = intra-sellaire ou extension supra-sellaire minime
? = renseignements insuffisants

TRAITEMENT

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Au double aspect séméiologique, tumoral et endocrinien, doit correspondre une double thérapeutique :

- traitement antitumoral destiné éventuellement à améliorer la séméiologie tumorale, de toute façon à stopper l'évolution de l'adénome
- traitement endocrinien, symptomatique, à visée uniquement substitutive.

LE TRAITEMENT ANTITUMORAL

GENERALITES. HISTORIQUE -

Personne ne songe actuellement à mettre en doute sa nécessité, même en présence de formes particulièrement lentes, dont les observations 1 et 3 représentent des exemples typiques.

Toujours en effet plane sur ces malades la menace d'une atteinte visuelle, et le mode d'évolution spontanée est imprévisible. Si en effet un adénome ne peut que s'aggraver, il est impossible de prévoir pendant combien de temps une symptomatologie jusqu'ici bien supportée, le restera, et si une évolution brusque ne viendra pas forcer la main pour un geste thérapeutique accompli alors dans d'infiniment moins bonnes conditions. L'observation 7 qui montre la constitution brutale d'un syndrome d'hypertension intracranienne chez un enfant ne présentant jusqu'alors que des céphalées vagues depuis 4 ans, illustre parfaitement cette nécessité.

Deux possibilités thérapeutiques s'offrent au médecin, isolées ou associées :

- les méthodes chirurgicales
- la radiothérapie.

S'il n'a jamais été question de renier l'un ou l'autre de

ces deux méthodes, l'accent fut mis successivement sur l'une puis sur l'autre, les indications de la thérapeutique alors considérée comme secondaire ne relevant que des contre-indications ou des échecs de celle considérée comme primordiale.

C'est ainsi qu'on peut distinguer schématiquement trois périodes dans la thérapeutique de l'A.C.

1) L'ère chirurgicale avec :

- la réalisation de la première hypophysectomie pour tumeur hypophysaire par SCHLOFFER (1906).
- la mise au point de la technique de la voie d'abord transphénoïdale : KAVANEL en 1909, HALSTEAD et HIRSCH (1910), CUSHING (1912), LERICHE et WERTHEIMER (1921).
- la mise au point de la technique de la voie d'abord transfrontale : KRAUSE (1909), FRAZIER (1913), HEUER (1920).

2) L'ère radiothérapique avec :

- son introduction dans la thérapeutique de l'A.C. : GRAMEGNA (1909) BECLERE (1922), DOTT et BAILEY (1925), HEINISMANN et CZERNY (1926).
- son adoption comme mode thérapeutique principal : DYKE et GROSS (1931), DYKE et HARE (1936), DAVIDOFF et FEIRING (1948), YOUGUSHBAND et HORRAX (1952).

3) L'ère moderne est plus éclectique, s'attachant :

- à mieux préciser les indications respectives des différentes méthodes.
- à améliorer l'efficacité des techniques radiothérapiques (radiothérapie de mouvement, hauts voltages).
- à diminuer la mortalité du traitement chirurgical par la mis en oeuvre d'un traitement cortisonique systématique.
- à conjuguer chaque fois que possible les avantages des deux méthodes par l'association presque systématique chirurgie + radiothérapie.

Ce bref rappel historique concernant l'évolution des idées à propos d'une thérapeutique toujours perfectible, nous permet de comprendre le manque d'homogénéité habituel des nombreuses études consacrées à ce sujet et qui comprennent presque toujours des malades traités selon des schémas thérapeutiques différents. Les divergences d'option relatives au but même de cette thérapeutique (destruction totale de l'adénome

néces sitant une thérapeutique maxima, ou au contraire action surtout décompressive s'accomodant d'une thérapeutique plus modeste), le fait que beaucoup d'auteurs rapportent des statistiques portant sur l'ensemble des adénomes et parfois même des tumeurs hypophysaires, ajoutent encore à cette confusion, et rendent compte des difficultés très réelles rencon trées pour l'interprétation des statistiques Il nous permettra également de ne plus insister sur ces différences de conceptions et d'envisager surtout le traitement de l'A.C. selon son aspect actuel.

Nous envisagerons l'étude de la thérapeutique anti-tumorale en fonction du but qui lui est assigné, à savoir :

- proposer la thérapeutique présentant le minimum de dangers, ce qui nous conduira à opposer le risque opératoire, certain, à la sécurité présentée par la radiothérapie.

- apporter au malade l'amélioration maximum, ce qui nous fera envisager la qualité des résultats obtenus sur les troubles visuels et endocriniens en fonction du traitement choisi.

- obtenir un résultat stable, ce qui revient à étudier la fréquence des récidives.

Ces différents impératifs sont souvent loin d' être compatibles, l'efficacité maximum en particulier allant souvent de pair avec un risque thérapeutique élevé. Le choix de la thérapeutique adéquate résultera de la confrontation entre les résultats escomptés et le type anatomo-clinique. D'où l'étude des indications respectives en fonction de la séméiologie.

EFFETS COMPARES de la CHIRURGIE et de la RADIOTHERAPIE

1) LE RISQUE THERAPEUTIQUE

1- La mortalité opératoire -

Elle est variable selon les statistiques

- CUSHING (1932).....	4,9 %
- DAVIDOFF et FEIRING (1948).....	7,8 %
- GRANT (1948)...	10 %
- OLIVECRONA (1950).	11,3 %
- TONNIS (1952)....	10,8 %
- YOUGUSHBAND et HORRAX (1952).....	14,1 %

- RAND (1957)..... 7,7 %
- MOGENSEN (1957)..... 12 %

Elle peut donc être estimée dans l'ensemble à à peu près 10 % mais de nombreux facteurs influent sur le taux de cette mortalité :

- la voie d'abord, et GUIOT insiste sur la très basse mortalité des opérés par voie trans-sphénoïdale (2 à 5 % selon les statistiques). Seule l'étude de GRANT fait exception à cette constatation habituelle (9,5 % par voie haute, 11,3 % par voie basse).

- le type anatomique de l'adénome : YOUGUSHBAND rapporte à une indication opératoire large, incluant même les très petits adénomes la basse mortalité de la série de CUSHING. Inversement, toutes les statistiques insistent sur la forte mortalité des adénomes expansifs (34,4 % pour YOUGUSHBAND, 35 % pour BAKAY, 33 % pour JEFFERSON). Ces données rejoignent évidemment de très près l'étude de l'incidence des troubles visuels sur la mortalité opératoire (tableau 7, p. 186).

- le type même d'intervention réalisée : pour DECOURT, la mortalité est d'autant plus importante que le chirurgien s'efforce de réaliser une exérèse plus parfaite, non seulement dans les formes extensives, mais même dans les formes intra-sellaires strictes par un curettage sellaire le plus complet possible.

- la préparation à l'intervention : la mortalité opératoire n'est qu'exceptionnellement le fait d'accidents hémorragiques ou infectieux, mais très souvent d'accidents neuro-végétatifs (coma, hyperthermie), en rapport avec un oedème cérébral. DECOURT et PETIT-DUTAILLIS, TROEN et RYNEARSON, GUIOT et MICHARD insistent sur la nécessité d'un traitement cortisonique systématique pré, per et post-opératoire, susceptible d'abaisser dans des proportions considérables l'incidence de cette mortalité (17 % sur 60 interventions sans cortisone, 6 % seulement sur 103 interventions sous cortisone dans l'étude de TROEN et RYNEARSON).

L'étude de nos 21 cas totalisant 22 interventions, toutes réalisées par voie haute (tableau 14 p.240) irait à l'encontre de ces données classiques, n'était leur insuffisance numérique. Un seul décès opératoire est relevable (obs. 8). L'enfant présentait certes de gros troubles visuels asymétriques. L'expansion supra-sellaire de l'adénome n'en était pas moins modérée, et l'enfant avait été préparé à la cortisone.

2- Le risque vital de la radiothérapie est à l'opposé pratiquement nul.

S'il est classique de signaler la possibilité d'une aggravation brutale par hémorragie intra-tumorale au cours du traitement radiothérapique (SOSMAN, YOUGUSHBAND), cette complication est rare et le traitement radiothérapique préalable n'augmente en rien les difficultés du geste chirurgical. Les accidents de collapsus brutal par oedème cérébral (YOUGUSHBAND) sont absolument exceptionnels.

II) INFLUENCE DU TRAITEMENT SUR LES TROUBLES VISUELS

1) L'effet du traitement chirurgical, habituellement très bien étudié, apporte des résultats homogènes et satisfaisants :

- CUSHING :.....	63 % d'améliorations		37 % inchangés		
- FASIANI :.....	68,4 %	-	31,6 %	-	
- OLIVECRONA....	61,9 %	-	29,7 %	-	8,4 % aggravés
- DAVIDOFF.....	66,9 %	-	7,8 %	-	
- TONNIS.....	62 %	-	31 %	-	7 % -
- YOUGUSHBAND ..	73 %	-			

L'ensemble de ces différentes statistiques révèle un pourcentage moyen d'améliorations de 66 %, l'amélioration consistant assez souvent en une restauration totale de la vision (21 % des cas pour CUSHING, 30 % pour FASIANI, 43 % pour TONNIS).

Parmi les facteurs capables d'influer sur ce pourcentage d'améliorations :

- nous savons que l'ancienneté de l'atteinte visuelle dont dépendent les anomalies du fond d'oeil, a ici beaucoup plus d'importance que l'intensité de cette atteinte (pp. 185)

- l'association de la radiothérapie n'améliore pas le pronostic fonctionnel immédiat pour YOUGUSHBAND : 77,4 % d'améliorations par la seule chirurgie ; 68,3 % par l'association Chirurgie + Radiothérapie). Par contre, pour GRANT, si elle n'influe pas sur le degré d'amélioration de la capacité visuelle, elle influe heureusement sur son pourcentage qui passe de 55 à 70 %.

- la question est enfin discutée de savoir si le mode d'intervention choisie, c'est-à-dire la voie d'abord, influe sur le pronostic. CUSHING insiste à ce propos sur les avantages de la voie trans-

frontale qui apporte une restauration totale dans 21 % de ses cas, tandis que la voie trans-sphénoïdale n'est suivie du même résultat que dans 9 % seulement des cas. GUIOT, serrant le problème de plus près, conclut que statistiquement, le pourcentage de récupérations est égal par les deux voies quand il s'agit d'une hémianopsie bitemporale simple, mais que par contre, dès qu'une anomalie (hémianopsie latérale, scotome central) vient traduire un aspect anatomique inhabituel ou une expansion importante, la chirurgie trans-sphénoïdale donne de bien meilleurs résultats.

Sur les 13 de nos observations où cet effet visuel peut être étudié (tableau 14 p. 240), nous trouvons 6 fois une amélioration, 3 fois un état inchangé, 4 fois une aggravation.

Les 13 interventions furent effectuées par voie frontale.
Les 6 améliorations correspondent :

- 4 fois à une hémianopsie bitemporale (obs. 5, 6, 20, 21).
- 2 fois à des anomalies majeures, comportant une cécité unilatérale (obs. 5 récidivée et 16).

Les troubles non influencés consistent :

- 2 fois en anomalies majeures, comportant une cécité unilatérale (obs. 7 et 18).
- 1 fois : non précisé

Les aggravation s portent :

- I fois sur une hémianopsie bitemporale (obs. 14)
- 1 fois - - - + Scotome central unilatéral (obs. 2)
- 1 fois sur une anomalie majeure avec cécité unilatérale (obs. 15).

2) L'effet de la radiothérapie employée seule est au contraire très diversement apprécié selon les statistiques

- CUSHING (1932).....	26,4 %	d'améliorations
- SOSMAN (1937).....	50 %	-
- DYKE et HARE (1938).....	36 %	-
- KERR et COOPER (1942).....	70 %	-
- DAVIDOFF et FEIRING (1948)	29 %	-
- BACHMAN (1949).....	50 %	-
-YOUGUSHBAND et HORRAX (1952)	59 %	-

Le pourcentage moyen d'améliorations peut donc être estimé à 50 %, les différences selon les auteurs relevant sans doute à la fois des différences d'indications thérapeutiques et de l'amélioration des techniques radiothérapiques (ENNUYER et CHEGUILLAUME).

La radiothérapie ne fut employée seule que dans 2 de nos observations ne comportant pas de signes d'atteinte visuelle (obs. 1 et 10). Aucun trouble oculaire n'apparut en cours de traitement.

III) INFLUENCE SUR LES TROUBLES ENDOCRINIENS

Il serait vain en ce domaine d'attendre une amélioration quelconque sous l'influence du traitement anti-tumoral. Chirurgicalement en effet, on sait qu'il est impossible de différencier la portion intra-sellaire de l'adénome du tissu hypophysaire sain, et un curettage efficace, évidant la selle au maximum, ne peut théoriquement qu'aggraver le déficit endocrinien. C'est effectivement ce qui ressort des études le plus récentes, ayant comporté une exploration endocrinienne pré et post-opératoire. MOGENSEN par exemple trouve un pan-hypopituitarisme chez 9 hommes sur 30 avant l'intervention, soit 30 % ; un bilan post-opératoire utilisant les mêmes tests porte cette proportion à 58 %. De même chez la femme, la proportion de pan-hypopituitarismes est portée de 13,7 % (4 sur 30) avant l'intervention, à 18,2 % après. On ne peut guère que s'étonner qu'un tel déficit ne soit pas encore plus accentué, ce qui nous conduit à insister d'une part sur les difficultés de réalisation d'un curettage vraiment complet, d'autre part sur l'excellente réserve fonctionnelle du tissu hypophysaire.

Il est très difficile à partir de nos observations de se faire une opinion valable sur le déficit endocrinien avant et après chirurgie. Il semble néanmoins possible (tableau 14, p. 240) pour 16 des 22 interventions réalisées, d'estimer que celle-ci a entraîné une fois l'amélioration, 4 fois une aggravation du déficit endocrinien qui est resté identique 11 fois.

Quant à la radiothérapie, son action est nulle sur le fonctionnement endocrinien, dans un sens comme dans l'autre (GUIOT, ENNUYER et CHEGUILLAUME).

IV) RESULTATS ELOIGNES

Cette question est pratiquement confondue avec celle des récidives pour laquelle l'étude d'HENDERSON-CUSHING reste d'un intérêt inégalé. Nous en rapportons intégralement les résultats :

Type de traitement	Nombre de cas	Cas sans nombre	Récidives après 5 ans Pourcentages	
- trans-sphénoïdale seule :	67	22	32,8 %	45,1 %
- transfrontale seule :	40	23	57,5 %	
- trans-sphé. + Rx.	49	32	65,3 %	76,2 %
- transfrontale + Rx.	31	27	87,1 %	

Plusieurs point méritent d'être précisés :

1) Le pourcentage global des récidives.

L'importante proportion des récidives dans l'étude de CUSHING (83 cas sur 187, soit 44,3 %) est explicable par le fait que c'est précisément à la suite de cette étude que fut adoptée la règle de la radiothérapie complémentaire systématique qui en diminue considérablement la fréquence (21 cas sur 80, soit 26,2 % dans l'étude de CUSHING, au lieu de 62 sur 107, soit 57,9 % en cas de chirurgie isolée).

Les études ultérieures révèlent, sans doute du fait de l'amélioration des techniques de radiothérapie, des fréquences encore moindres, oscillant entre 10 et 20 % :

- DAVIDOFF et FEIRING ..... 17,6 % (9 cas sur 51)
- BAKAY-OLIVECRONA..... 10 à 15 %
- YOUGUSHBAND et HORRAX..... 10 à 20 %
- MOGENSEN..... 11,6 % (7 cas sur 60)

L'étude de CUSHING souligne encore à ce point de vue l'avantage de la voie d'abord transfrontale sur la voie trans-sphénoïdale (12,9 % de récidives après association Chirurgie transfrontale + Radiothérapie, pour 34,6 % après association Chirurgie trans-sphénoïdale + Radiothérapie). YOUGUSHBAND et HORRAX arrivent à des conclusions analogues avec des taux de récidives atteignant respectivement 10 % et 20 %.

Pour GUIOT néanmoins, l'efficacité des méthodes actuelles de radiothérapie doit être suffisante pour réduire à néant cette différence.

2) Le délai d'apparition de la récidive.

Il est assez largement étalé dans le courant des 5 premières années. BAKAY, sur 20 cas de récidives, apporte les précisions suivantes 2 avant 1 an ; 6 entre 1 et 2 ans ; 1 entre 2 et 3 ; 5 entre 3 et 4 ; 3 entre 4 et 5). La récidive est rare au-delà mais reste possible (3 cas : 1 à la 6e ; 1 à la 7e ; 1 à la 8e année, sur les 20 cas de BAKAY).

3) Les symptomes de la récidive

Ce sont essentiellement des troubles visuels (90 % des cas selon BAKAY), beaucoup plus rarement des signes hypothalamiques, des céphalées, des troubles sexuels ou un syndrome caverneux.

4) La signification de la récidive

Alors que pour COURJON, un adénome qui récidive est très souvent un épithélioma, la presque totalité des auteurs admettent actuellement que la constatation d'une récidive n'a aucune signification particulière en ce domaine. Seule peut-être sa précocité serait un argument en faveur de la malignité.

Les statistiques sont par contre muettes sur la stabilité des résultats obtenus par le traitement radiothérapique seul, les récidives en ce domaine étant soit confondues avec les échecs, soit non mentionnées.

Notre étude apporte pour sa part 4 récidives d'adénomes après traitement (tableau 14, p.240) :

- l'une survenue 17 mois après extirpation chirurgicale isolée par voie frontale et annoncée par des troubles visuels et des céphalées (obs. 5).

- deux survenues respectivement 3 et 5 ans après traitement associé, annoncées toutes deux par des troubles visuels (obs. 9 et 21).

- une dernière enfin caractérisée par l'apparition 3 ans après traitement radiothérapique isolé de troubles visuels initialement absents (obs. 10).

MODALITES TECHNIQUES . INDICATIONS THERAPEUTIQUES.

I) LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Deux possibilités s'offrent au chirurgien.

1) La voie d'abord trans-sphénoïdale

Historiquement la première, puis oubliée surtout en France, mais conservée par certains neurochirurgiens étrangers, elle fait l'objet d'un vigoureux plaidoyer de la part de GUIOT et THIBAUT qui tentent de la remettre à l'honneur.

Réalisée par voie sous-muqueuse, ce qui exclut tout risque infectieux particulier, son principal avantage est sa bénignité : au très faible pourcentage de mortalité s'ajoute en effet la simplicité des suites opératoires qui la ramène au rang d'une intervention O.R.L. sérieuse. Elle a de plus l'avantage d'éviter tout contact traumatisant avec les voies optiques, risquant d'aggraver le déficit visuel pré-existant. Elle est enfin la seule possible en cas d'expansion trans-sphénoïdale de l'adénome.

Elle a contre elle le caractère un peu plus aveugle du curettage réalisé, avec comme conséquence ses possibilités plus limitées d'exérèse complète dans les adénomes intra-sellaire purs ; cet inconvénient serait en fait discutable pour GUIOT, et partiellement contre-balancé par les possibilités actuelles de la radiothérapie complémentaire. L'éxérèse enfin d'une expansion supra-sellaire est impossible par cette voie qui ne peut donc être adoptée qu'après encéphalographie gazeuse préalable.

Ses indications impératives selon GUIOT relèvent :

- d'un état général très déficient : tares organiques, mauvais état général par suite d'une évolution prolongée.
- d'une atteinte majeure des voies optiques.
- d'un developpement inférieurde la tumeur
- d'une évolution aiguë responsable d'une grande défaillance hypophysaire .

2) La voie d'abord transfrontale

C'est de loin la plus habituellement pratiquée.

Elle offre en effet un meilleur jour sur la région opto-chiasmatique, permettant donc un meilleur curettage de la selle. Elle seule permet l'extirpation des expansions supra-sellaires et de certaines formes anatomiques, en particulier fibreuses, d'adénome. Elle est enfin seule susceptible d'adaptation en fonction de découvertes opératoires parfois inattendues.

Obs.	Type de Tt.	Modalités du Tt.	Troubles visuels			Troubles endocriniens			Durée de survie
			Am.	Inch.	Aggr.	Am.	Inch.	Aggr.	
1	Rx	3 800 r	absents				+		+ de 2 ans 1/2
2	Ch+Rx	frontale 4 200 r			+		+		Décès 10 mois
3	Ch.	frontale	absents					+	+ de 10 ans
4	Ch.	frontale	?	?	?				Décès 7 sem.
5	1) Ch	frontale	+						Rechute 17 m.
	2)Ch+Rx	frontale	+						+ de 6 ans
6	Ch+Rx	frontale 4 542 r	+				+		+ de 10 ans
7	Ch	frontale		+					+ de 6 mois
8	Ch	frontale							Décès opératoire
9	1)Ch+Rx	frontale	?	?	?				Rechute à 3ans
	2)Ch.	frontale	?	?	?		+		+ de 9 ans
10	1)Rx	?	absents						Rechute 3 ans
	2) Ch	frontale	?	?	?	+			+ de 2 ans 1/2
11	Ch+Rx	frontale		+			+		+ de 6 mois
12	Ch+Rx	frontale	?	?	?			+	+ de 4 ans
13	Ch+Rx	frontale	?	?	?		+		+ de 2 ans
14	Ch+Rx	frontale			+		+		7 ans
15	Ch+Rx	frontale			+		+		+ de 3 ans
16	Ch+Rx	?	+				+		?
17									Décès avant Tt.
18	Ch+Rx	4 000 r		+			+		+ de 3 mois
19	Ch	frontale	absents				+		+ de 5 ans
20	Ch	frontale	(+)					+	+ de 10 ans
21	1)Ch+Rx	frontale	+						Rechute à 5 ans
	2)Ch+Rx	frontale			+			+	+ de 9 ans
Total : 22 interventions			6	3	4	1	11	4	

TABLEAU 14 : TRAITEMENTS ET RESULTATS

Mais ce meilleur jour ne peut être obtenu qu'en relevant par l'écarteur le lobe frontal correspondant. D'où les risques d'oedème et d'attrition cérébrale consécutifs. Elle est dangereuse pour les voies optiques dans les formes approchant la cécité du fait du traumatisme instrumental qui sera d'autant plus important qu'on cherchera à réaliser une exérèse plus complète. Elle présente enfin un risque vital maximum dans les volumineuses expansions hautes avec hydrocéphalie par blocage du troisième ventricule, ou signes hypothalamiques par écrasement des formations de base. Elle ne peut être effectuée q 'après un certain délai après une exploration gazeuse et exige une anesthésie particulièrement soignée.

Ses indications sont celles de la chirurgie, moins celles plus spéciales de la chirurgie trans-sphénoïdale, c'est-à-dire finalement :

- les adénomes intra-sellaires avec hémianopsie bitemporale
- les adénomes à expansion supra-sellaire de volume modéré, en l'absence d'une menace de cécité imminente.

Même dans ces formes anatomocliniques précises, qui sont d'ailleurs les plus fréquentes, le risque opératoire reste certain. Si une petite élévation thermique est habituelle pendant les 48 premières heures, des complications de gravité variable peuvent survenir dans la période post-opératoire proche :

- soit considérées comme relevant d'un oedème cérébral : crises convulsives, diabète insipide, somnolence

- soit considérées comme relevant d'une insuffisance hypophyso-surrénale majeure : état de torpeur pouvant aboutir au coma endocrinien ; collapsus cardio-vasculaire brutal et irréductible pouvant survenir à n'importe quel moment de l'évolution post-opératoire.

3) Le traitement hormonal complémentaire

Indépendamment même de toute insuffisance surrénalienne qui doit être systématiquement recherchée, il suffirait à réduire dans des proportions considérables l'incidence de ces complications et le taux de la mortalité.

DECCURT, PETIT-DUTAILLIS, MICHARD et BERNARD-WEILL proposent chez l'adulte le schéma thérapeutique suivant :

a- Traitement cortisonique

- 50 mgr de Cortisone IM matin et soir la veille de l'intervention.

- 100 mgr le matin de l'intervention.
- 50 mgr toutes les 12 heures pendant les premières 48 heures.
- 25 mgr toutes les 12 heures du 3e au 7e jour
- à partir de la fin de la première semaine : soit 25 mgr IM par jour, soit 2 comprimés à 10 mgr per os.

Les doses initiales de 100 mgr par jour sont portées à 150 mgr en cas d'insuffisance surrénale préalable.

b) un traitement par la DOCA lui est associé :

- 10 mgr le matin de l'intervention
- 5 mgr le lendemain.

c) Le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique est assuré par voie veineuse les 2 premiers jours, puis per os.

II) LA RADIOTHERAPIE

Deux méthodes peuvent ici encore être employées :

- les méthodes anciennes et parfaitement éprouvées de radiothérapie transcutanée
- les toutes jeunes méthodes d'implantation stéréotaxique d'isotopes radio-actifs.

1) La radiothérapie transcutanée.

Elle est soumise aux exigences générales de toute radiothérapie. Certaines particularités tenant tant à la situation de l'hypophyse qu'à la nature de la tumeur lui confèrent néanmoins une physionomie propre :

- soit qu'elles se présentent comme des avantages : c'est la situation centrale au milieu du crâne de l'hypophyse qui facilité l'emploi des feux croisés et de la radiothérapie cinétique.

- soit au contraire qu'elles se présentent comme des inconvénients : c'est la proximité des milieux oculaires, radiosensibles, de la face et du cuir chevelu avec le risque inhérent de séquelles cutanées et d'épilation définitive. C'est enfin la classique mais actuelle radiorésistance des A.C. par rapport aux adénomes éosinophiles.

D'où les principes généraux d'irradiation et les techn iques qui en découlent :

- multiplier les champs pour répartir le plus possible l'irradiation cutanée, tout en évitant les milieux oculaires, ce qui est réalisé par la radiothérapie statique à 180-200 kV en feux croisés, ou mieux la radiothérapie cinétique à 200-250 kV.

- employer un rayonnement le plus dur possible afin d'élever au maximum le rapport entre la dose hypophysaire réelle et la dose cutanée. D'où l'emploi de la radiothérapie en supervoltage (TRUMP : 2 millions de volts), et de la télécobaltothérapie pendulaire.

- donner une dose élevée en le minimum de temps :

  . la dose minimum de 3 000 r et maximum de 5 000 r est admise par la quasi unanimité des auteurs. Ce n'est qu'à des doses atteignant 6 000 r qu'ont pu être observés des accidents graves de grande insuffisance hypophysaire et de nécrose cérébrale.

- la totalité de la dose doit être distribuée en un délai maximum de 6 semaines, une irradiation plus étalée ou en plusieurs temps favorisant la récidive.

Ses principaux avantages par rapport à la chirurgie sont l'infime incidence des accidents sérieux et de la mortalité et l'absence habituelle de retentissement endocrinien, même biologique (de RONDE et HUET). Ses inconvénients sont sa moindre efficacité sur les troubles visuels, et le pourcentage, probablement plus important de récidives.

Ses indications majeures sont actuellement les suivantes :

- formes intra-sellaires pures sans troubles visuels, sous réserve d'une surveillance régulière.

- traitement complémentaire systématique de l'intervention chirurgicale, la tendance actuelle étant d'administrer une dose massive, unique, post-opératoire.

Elle partage avec la chirurgie trans-sphénoïdale des indications relatives chez les malades en très mauvais état général, et dans les formes expansives, très évoluées, avec menace imminente de cécité.

On tend actuellement à rejeter son indication à titre isolé dans les formes moyennes avec hémianopsie bitemporale, avec réservation de la chirurgie aux échecs totaux ou relatifs, et à la possible aggra-

vation sous traitement.

Elle est enfin absolument contre-indiquée chaque fois qu'un doute persiste sur la nature même de la tumeur, l'intervention étant alors indispensable à assurer le diagnostic, et dans les formes kystiques, hémorragiques, où elle est inefficace.

2) La méthode d'implantation stéréotaxique d'isotopes radio-actifs.

D'apparition récente (SPIEGEL et WYCIS aux Etats-Unis, RIECHERT en Allemagne, TALAIRACH, TOURNOUX en France), et destinée initialement au traitement hormonal des cancers, elle n'a été que peu utilisée dans le traitement des A.C. et n'offre guère actuellement en ce domaine que des perspectives d'avenir.

Elle consiste en l'implantation par voie stétéotaxique d'isotopes radio-actifs caractérisés par une période suffisamment courte pour pouvoir être laissés à demeure. Après l'or radio-actif, puis le radio-phosphore, on utilise actuellement l'Yttrium 90, caractérisé par une période très courte (61 heures), et un rayonnement monochromatique bêta dont l'effet destructeur s'éteint à 3 ou 4 mm de son point de départ (KELLY). L'emploi de diverses voies d'abord (frontale, temporale, trans-sphénoïdale), permet de placer avec précision un ou plusieurs pellets, soit en pleine selle turcique, soit dans certaines expansions périphériques de l'adénome.

Elle présente donc sur la radiothérapie classique transcutanée l'énorme avantage d'une irradiation strictement tumorale, permettant la réalisation de doses beaucoup plus élevées : BAUER considère que l'implantation intra-tumorale de 10 mC d'Or radioactif correspond à une irradiation de 100 000 r au centre de la tumeur et de 10 000 r à sa périphérie ; or, on a pu utiliser jusqu'à 70 mC.

Elle réalise ainsi une véritable nécrose anatomique de la tumeur et cette action, beaucoup plus radicale, rend compte de résultats immédiats qui l'apparentent plus à la chirurgie qu'à la radiothérapie (amélioration marquée des troubles visuels, mais aussi possibilité d'aggravation du déficit endocrinien).

Sur la chirurgie, elle présente l'avantage d'une inocuité certainement supérieure, d'un retentissement endocrinien probablement plus modéré, mais n'apporte aucun contrôle anatomique.

L'amélioration des techniques viendra sans doute diminuer l'incidence de la mortalité (1 décès sur 12 cas traités par TOUR-

NOUX), et surtout des complications (fistules liquidien nes, paralysies oculo-motrices, anosmie, et surtout diabète insipide).

Son indication type selon TOURNOUX est représentée par l'adénome intra-sellaire sans retentissement oculaire, mais la méthode serait également susceptible d'applications dans les formes à extension supra-sellaire postérieure où le risque chirurgical est particulièrement élevé, et d'une façon générale dans les contre-indications du traitement chirurgical.

III) INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles peuvent donc actuellement être schématisées ainsi, étant entendu que tout traitement chirurgical doit s'accompagner d'une radiothérapie complémentaire :

- Adénome intra-sellaire sans troubles visuels : Radiothérapie transcutanée (ou implantation in trasellaire d'isotopes radio-actifs).

- Adénome à séméiologie d'hémianopsie bitemporale, qu'il soit intra-sellaire ou à expansion supra-sellaire modérée : chirurgie transfron tale.

- Adénomes expansifs :

  . Extension basse, sphénoïdale : chirurgie trans-sphénoïdale
  . extension haute ou postérieure, vers le tronc cérébral, l'hypothalamus, le 3e ventricule : chirurgie trans-sphénoïdale, radiothérapie, implantation d'isotopes.

  . Extension antérieure, frontale : chirurgie transfrontale, sauf dans les formes avec men ace imminente de cécité où la chirurgie trans-sphénoïdale semble donner de meilleurs résultats.

  . Extension latérale, avec envahissement du sinus caverneux : chirurgie transfrontale (KAKAY), ou Radiothérapie (GUIOT).

- Formes aigues, ou malades en mauvais état général : chirurgie trans-sphénoïdale, ou implantation isotopique.

- Formes kystiques, hémorragiques : chirurgie transfrontale.

- Les récidives conservent les mêmes indications que les formes initiales, avec pour beaucoup d'auteurs, une préférence pour la radiothérapie.

LE TRAITEMENT ENDOCRINIEN

Si donc la thérapeutique anti-tumorale est susceptible, dans une mesure appréciable, de parer au risque vital de la maladie, et à la menace grave de l'atteinte visuelle, on ne peut guère attendre d'elle, en matière d'insuffisance endocrinienne, qu'une inefficacité totale, sinon une aggravation.

Or cette insuffisance endocrinienne représente pour l'enfant :

- à la fois un risque vital : c' est essentiellement le fait de l'insuffisance surrénale, et à un degré bien moindre, de l'insuffisance thyroïdienne,
- et surtout le risque d'une atteinte fonctionnelle majeure, beaucoup plus marquée chez lui que chez l'adulte, du fait du retentissement sur la croissance et le développement général : nanisme, infantilisme, myxoedème.

D'où la nécessité d'un traitement substitutif adapté à chaque cas particulier en fonction de la clinique et des données biologiques.

Théoriquement, ce traitement devrait se contenter de l'emploi des stimulines manquantes. En fait, ces stimulines, de structure physico-chimique beaucoup plus complexe que les hormones péri-

phériques, ne sont pratiquement pas encore synthétisées, et l'emploi de corps naturels entraîne de multiples inconvénients : nécessité d'administration parentérale, prix de revient élevé, inefficacité secondaire possible par production d'anti-hormones, enfin possibilité de chocs et d'accidents allergiques. De plus l'atrophie des glandes périphériques secondaire à la longue privation stimulinique peut les rendre inefficaces d'emblée.

Aussi pratiquement, le traitement comportera-t-il surtout l'administration continue des hormones périphériques, l'atrophie glandulaire étant prévenue par un traitement stimulinique discontinu.

Nous insisterons sur deux notions qui nous paraissent très importantes :

- la nécessité absolue d'un bilan endocrinien correct avant l'établissement de toute thérapeutique : il n'existe pas de traitement systématique en la matière, et le bilan est aussi nécessaire pour dépister les insuffisances frustes que pour apprécier l'intensité des déficits plus évidents.

- la nécessité tout aussi formelle de contrôles répétés, permettant une réajustation des doses, et parfois de dépister une récidive.

I) LE TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRENALE

1- Théoriquement, le traitement de l'insuffisance surrénale secondaire qui respecte la fonction minéralocorticoïde, devrait pouvoir se contenter du traitement glucocorticoïde :

- l'hydrocortisone représente le médicament de base. Administrés per os dans les traitements d'entretien à une posologie variant de 7,5 à 25 mgr par jour, adaptée en fonction de l'âge, et des critères d'efficacité (disparition de l'asthénie, de la pâleur, normalisation des tests endocriniens), elle doit permettre d'assurer une activité satisfaisante et d'éviter les poussées d'insuffisance surrénale aiguë.

- La Cortisone peut lui être substituée. Sa posologie est légèrement supérieure : 10 à 30 mgr par 24 heures.

- Les dérivés déshydrogénés, type Prednisone, rejetés dans la maladie d'Addison primaire car privés de la petite action minéralocorticoïde qui représente pour les deux corps précédents un véritable volant de sécurité, trouvent une indication dans les insuffisances surrénales secondaires respectant strictement la fonction minérale.

- L'A.C.T.H. présente les avantages et les inconvénients des stimulines en général. L'emploi des formes retard représente néanmoins un avantage considérable et notre malade (obs. 1) est parfaitement équilibré avec une injection de 25 mg par semaine de cette préparation. Les espoirs actuels de synthétisation de l'ACTH en feront peut-être le traitement préférentiel de l'avenir.

2) Chez les malades opérés et surtout chez ceux présentant de volumineuses expansions hypothalamiques, la survenue possible d'un hypo-aldostéronisme secondaire peut conduire à adjoindre un traitement minéralocorticoïde : DOCA, Aldostérone.

II) TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE THYROIDIENNE

Le risque d'aggravation du déficit surrénalien sous l'influence du traitement thyroïdien, à rapprocher de la classique intolérance de l'insuffisant hypophysaire à l'extrait thyroïdien, rend compte de l'extrême prudence avec laquelle un tel traitement doit être introduit dans la thérapeutique de l'A.C. :

- nécessité absolue d'une exploration surrénalienne préalable.

- nécessité de faire précéder la mise en route du traitement thyroïdien d'une préparation corticothérapique (s'étendant jusqu'à 1 ou 2 mois pour YOUGUSHBAND)

- nécessité de n'employer que des doses faibles, toujours inférieures à 10 cgr d'extrait pour GUIOT et MICHARD, progressives, et toujours associées à la corticothérapie, même si le fonctionnement surrénalien semble normal.

Sous couvert de ces précautions, le traitement thyroïdien peut et doit être institué en cas d'insuffisance thyroïdienne. L'extrait thyroïdien total, d'action plus étalée et sans doute plus complète que la thyroxine, possède habituellement la préférence des pédiatres. La TSH est encore actuellement un produit trop rare pour pouvoir être utilisé autrement qu'à titre diagnostic. Un traitement par la TSH devrait s'entourer des mêmes précautions que le traitement par l'extrait thyroïdien, et il faut connaître la présence possible, dans les extraits hypophysaires, purifiés ou non, de quantités plus ou moins importantes de TSH, capables de conduire à des accidents graves (Hormone Somatotrope dans l'observation 3, Extrait hypophysaire dans l'observation 17).

III) TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE GENITALE

Il ne doit évidemment être envisagé qu'une fois franchement dépassé l'âge habituel du développement pubertaire. WILKINS conseille cependant pour des raisons psychologiques de ne pas trop différer ce traitement qui doit donc être commencé entre 13 et 15 ans.

Les Gonadotrophines, sériques ou chorioniques, dont l'utilisation, pourtant très séduisante, est valable aussi bien chez le garçon que chez la fille, présentent, outre les inconvénients généraux des stimulines, des dangers très réels d'accidents péritonéaux aigus aux doses fortes volontiers préconisées. Il semble néanmoins qu'une dose de 1 000 unités 1 à 2 fois par mois soit exempte de dangers et capable de compléter dans une certaine mesure, le traitement de fond, constitué d'androgènes et d'oestrogènes.

1) Chez le garçon

La testostérone entraîne l'apparition des phénomènes pubertaires (modification de la voix, pilosité sexuelle, développement des organes génitaux externes). On peut même obtenir érections et éjaculations, mais les caractères sexuels ne seront jamais tout-à-fait normaux, et il semble bien improbable que même l'établissement d'une spermatogenèse puisse être suivie de fertilité (WILKINS).

A cette action strictement génitale se surajoute une importante action sur l'état général : prise de poids, développement musculaire, et surtout action sur la croissance relevant sans doute à la fois de l'action anabolisante générale et d'une action osseuse locale. L'introduction de la Testostérone dans le traitement d'un insuffisant hypophysaire entraîne une accélération de la croissance de 1,5 à 2 cm par mois pendant les 6 premiers mois. Mais cette action s'atténue ensuite rapidement pour s'éteindre finalement complètement avec la soudure des cartilages de conjugaison.

Bien que WILKINS estime que probablement la taille définitive de l'adulte ainsi traité n'est pas supérieure à celle de l'adulte non traité, cet accroissement rapide de la taille joint à l'apparition des phénomènes pubertaires, est évidemment du plus heureux effet psychologique.

Le seul écueil à éviter est l'emploi de doses trop fortes qui risquent de stopper prématurément cette croissance par suite de la soudure des cartilages (Mac CULLAGH et Mac GURL). Des doses de 20 à 30 mgr par jour de Méthyltestostérone représentent les nor-

mes habituellement admises. Elles doivent être adaptées en fonction du développement génital obtenu et nécessitent de fréquents contrôles de l'âge osseux (FINKLER, HORTLING et WAHLFORS). La Testostérone-retard peut également être employée : une injection IM de 200 à 400 mgr toutes les 3 à 4 semaines.

Les gonadotrophines possèdent la même action sur la croissance (THOMPSON, HECKEL, LEDERER), sur l'anabolisme protidique (LANDAU, KNOWLTON et KENYON), et sur la maturation osseuse (DORFF et HUDSON).

2) Chez la fille

Les oestrogènes provoquent le développement des organes génitaux externes et des seins ; administrés cycliquement, avec ou sans traitement progestéronique conjoint, ils permettent de plus l'établissement de la menstruation.

Ils accélèrent également la maturation osseuse, mais n'occasionnent aucune poussée de croissance ; ils sont enfin strictement inefficaces sur le développement de la pilosité sexuelle. D'où la nécessité d'un traitement androgénique conjoint, à doses cependant plus faibles que chez le garçon.

WILKINS préconise comme schéma de traitement :

- une période préliminaire de 3 à 9 mois de traitement continu associant :

. Stilboestrol : 1 mgr par jour
. Méthyltestostérone : 10 à 20 mgr par jour

- Ultérieurement, quand le développement sexuel est obtenu, et tandis qu'on continue la Testostérone, le traitement oestrogénique périodique permet la menstruation :

. Stilboestrol : 1 mgr par jour les 3 premières semaines.

. Anhydrohydroxyprogestérone : 10 à 30 mgr par jour la 3e semaine.

La menstruation se produit 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement oestrogénique.

Signalons la possibilité, au cours du traitement oestrogénique, d'une aggravation brutale de la séméiologie par hémorragie intra-tumorale.

IV) TRAITEMENT DU RETARD DE CROISSANCE

En dehors de l'androgénothérapie, dont nous venons d'étudier les possibilités, les limites et les indications, le seul traitement du Nanisme hypophysaire est actuellement représenté par l'hormone de croissance d'origine humaine.

Ce que nous en avons dit au cours de son étude physiologique nous permettra d'être brefs à ce sujet. Nous rappellerons seulement :

1) Ses difficultés d'obtention.

a- les essais de culture en série de cellules d'anté-hypophyse humaine (THOMPSON), ont abouti à la production de Gonadotrophines, mais n'ont pu fournir de G.H.

b- le traitement par la chymotrypsine de la G.H. d'origine bovine (HUTCHINGS, FORSHAM), dans le but d'obtenir une réduction de la molécule à son noyau actif, n'a donné jusqu'à présent que des espoirs.

c- La seule possibilité actuelle est représentée par l'extraction de G.H. à partir d'hypophyses humaines prélevées sur des cadavres (LI et PAPKOFF, RABEN, GEMZELL).

Pour délicate qu'elle soit, la méthode est néanmoins facilitée par le fait que :

- contrairement à l'A.C.T.H., la teneur de l'hypophyse en G.H. ne diminue que lentement après la mort.
- l'hypophyse est riche en G.H. : 5 gr de poudre d'hypophyse lyophilisée donnent 200 mgr de G.H. pure à LI et PAPKOFF, et GEMZELL obtient pour chaque hypophyse prélevée une quantité de G.H. variable de 3,7 à 6 mgr.

2) L'excellence des résultats

Depuis la première publication de RABEN qui, avec des doses très faibles (2 mgr 3 fois par semaine) obtient une croissance de 11 cm en 16 mois chez un nain hypophysaire qui n'avait grandi que de 1,5 cm les 18 mois précédents, plusieurs travaux vinrent confirmer l'efficacité de la G.H. humaine sur la croissance staturale.

- HUTCHINGS qui obtient une croissance de 9cm en 9 mois avec 2,5 mgr par jour

-HENNEMAN : croissance mensuelle de 0,40 à 1 cm avec des doses de 1 à 2 mgr par jour chez 3 nains hypophysaires.

- BECK, LI, SHEPARD obtinrent chacun de leur côté des résultats aussi satisfaisants.

- BERNHEIM, FRANCOIS et BERTRAND, les premiers en France, obtinrent à l'aide d'un matériel préparé par GEMZELL une croissance de 2cm par mois avec des doses de 2,5 mgr par jour.

Cet effet sur la croissance n'étant plus à démontrer, il convient de signaler :

- qu'il ne s'accompagne pas de maturation épiphysaire (HENNEMAN), ni d'action sur le développement génital (RABEN).

- qu'il s'accompagne d'effets métaboliques rapides : positivité du bilan azoté, rétention de K, Ca et P, augmentation dans le sérum du P sérique anorganique et des acides gras estérifiés. A ces doses faibles, il ne provoque pas de perturbations du métabolisme hydrocarboné (HENNEMAN).

- que pour être pleinement efficace, il doit s'accompagner de la correction du déficit thyroïdien (LI)

- que, s'il a pu provoquer une flambée évolutive dans un cas de craniopharyngiome (HENNEMAN), on ne connaît rien de son influence sur le développement de l'A.C.

Le problème des doses est encore discuté. LI préconise une dose initiale de 10 mgr par jour à titre de traitement d'attaque, et une dose d'entretien de 2,5 mgr tous les 1 à 2 jours. L'efficacité de ces faibles doses prouve qu'elles sont habituellement suffisantes.

PERSPECTIVES NOSOLOGIQUES

Au dogme classique du caractère non sécrétant de l'A.C., qui se trouve effectivement vérifié dans la plupart des cas, s'opposent certaines observations caractérisées par la présence, au cours d'A.C. authentiques, d'une séméiologie d'hyperfonctionnement habituellement dissocié.

Nous n'avions rien rencontré de semblable chez l'enfant jusqu'à la découverte, toute récente, d'une observation de CASSIDY associant un syndrome de Cushing et un A.C. Nous nous sommes cru autorisé, du fait du caractère très particulier de cette observation, à ne pas la réintégrer dans le cadre global des observations qui ont servi de toile de fond à notre étude. Nous nous devons néanmoins de la rapporter, d'autant plus qu'elle introduit parfaitement le problème.

OBSERVATION 22 (CASSIDY, Metabolism, déc. 1960)

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 13 ans à son admission en novembre 1955, et dont l'histoire clinique se résume ainsi :

- aménorrhée apparue 6 à 8 mois après la première menstruation à 10 ans 1/2.

- depuis 1 an : apparition d'un faciès cushingoïde avec hirsutisme.

Les examens révèlent une augmentation des 17 CS et des 17 OHCS respectivement à 23,8 et 18,5 mgr/24h. La perfusion de 25 unités d'ACTH fait monter les taux à 84 et 98 mgr/24h. Les radiographies du crâne et des surrénales sont normales.

Le 16-12-1955 est pratiquée une SURRENALECTOMIE BILATERALE, totale à droite, subtotale à gauche, et l'examen histologique montre une hyperplasie nodulaire modérée de la corticale. L'intervention entraîne une normalisation totale, tant clinique que biologique.

17 mois après, la malade est revue pour une récidive de son syndrome de Cushing apparue depuis 7 mois. 17 CS et 17 OHCS sont augmentés dans les mêmes proportions qu'avant intervention. On ne pratique pas de radios du crâne mais les champs visuels sont normaux.

Une SURRENALECTOMIE GAUCHE TOTALE est pratiquée le 7-6-57 avec implantation musculaire d'un fragment de la glande.

La malade est traitée par la cortisone dont l'interruption 2 mois après intervention, entraîne l'apparition d'une pigmentation au 4e jour, et d'une insuffisance surrénale franche au 7e jour. La reprise du traitement fait régresser la pigmentation et amène la réapparition des règles 5 mois plus tard.

En juin 1959, la réapparition d'une aménorrhée avec bouffées de chaleur, d'une pigmentation très accentuée, font pratiquer un C.V. qui est normal, et une radiographie du crâne qui révèle par rapport au cliché précédent un aggrandissement de 5 mm du diamètre antéro-postérieur de la selle avec usure de la corticale et du tubercule sellaire. On ne put mettre en évidence d'ACTH dans le plasma.

Un traitement radiothérapique hypophysaire fut pratiqué en juillet 1959 (2 300 r), sans effet apparent.

En juin 1960, le tableau clinique est identique, et le C.V. toujours normal. Une HYPOPHYSECTOMIE TOTALE est réalisée : la pièce opératoire a la forme et l'aspect d'une hypophyse normale ; elle pèse 378 mgr.

Mais à l'examen histologique, les cellules de l'hypophyse normale sont remplacées par un syncitium de grandes cellu-

les uniformes avec noyaux ovoïdes, tachetés, sombres, renfermant parfois de grands nucléoles. Le cytoplasme est abondant et vacuolaire et les vacuoles sont séparées par un fin trabéculum Schiff + ; présence de quelques granulations Schiff + Absence de cellules éosinophiles, de cellules de CROOKE, mais on retrouve, parsemées dans le tissu, quelques petites cellules SCHIFF + qu'on interprète comme des basophiles. Donc, diagnostic histologique : Adénome chromophobe.

L'injection à des rats d'extraits de cette tumeur révèle la présence d'un facteur corticotrophique et d'un facteur de croissance, mais en quantité moindre que dans une hypophyse normale. Par contre, absence de gonadotrophines .

Les suites opératoires furent marquées par l'apparition d'un diabète insipide facilement réductible par la post-hypophyse.

La malade reçoit de plus :

- Cortisone : 12,5 mgr 2 fois par jour
- 9 alpha fluorohydrocortisone : 0,05 mgr par jour
- Thyroïde USP : 180 mgr par jour.

Elle est revue le 8-8-1960 en excellent état.

Cette observation a le mérite de poser parfaitement le double problème soulevé à propos de la signification nosologique de l'A.C.

- celui de la possibilité d'une sécrétion hormonale par un adénome dont la définition classique est d'être inerte.

- celui de l'influence des facteurs endocriniens périphériques dans le déterminisme de l'A.C.

1) ADENOME CHROMOPHOBE ET HYPERCORTICISME

C'est incontestablement l'association la plus fréquente et la plus anciennement connue. COURJON, dès 1947, en relève 8 observations indiscutables. MARKS en 1959 on retrouve 18 cas auxquels il faut joindre ceux de LUFT, CASSIDY, MONTGOMERY, FULLER et RUSSEL. SALASSA enfin, étudiant 122 malades atteints d'un syndrome de Cushing par hyperplasie surrénale simple, retrouve chez 12 d'entre eux une tumeur hypophysaire, dont 6 fois un A.C. BENARD et RAMBERT arrivent à des résultats encore supérieurs chez 110 malades atteints de syndrome de CUSHING.

Il apparaît à la suite de ces travaux :

- que l'association A.C.-Syndrome de CUSHING est relativement fréquente (5 % des syndromes de CUSHING pour SALASSA, 10 % pour BENARD et RAMBERT).

- que cet adénome se révèle le plus souvent après surrénalectomie. Dans les quelques cas cependant où il fut diagnostiqué avant l'intervention, celle-ci fut suivie d'une flambée évolutive de l'adénome.

Une telle association ne pouvant être le seul résultat du hasard, reste à déterminer si l'A.C. est la cause ou la conséquence du syndrome de CUSHING.

En fait, la constatation assez fréquente d'une hyperpigmentation associée, curable par l'hypophysectomie (REES & BAYLING), les caractères mêmes d'apparition de l'A.C., révélé ou aggravé par la surrénalectomie, le fait que dans plusieurs cas, on ait pu mettre en évidence une augmentation marquée des taux d'ACTH plasmatique, (NELSON, REES et BAYLISS), l'absence enfin de toute autre anomalie histologique au niveau de l'hypophyse, sont des arguments difficilement réfutables en faveur de la responsabilité de l'A.C. dans le déterminisme de l'hypercorticisme.

L'éventualité d'une sécrétion d'ACTH par les cellules chromophobes dans certains cas n'est guère explicable que depuis l'individualisation des cellules gamma dont nous avons signalé, au cours de l'étude histologique, le caractère électivement décelable par la coloration fer-PAS, et les propriétés hormono-sécrétrices particulièrement intenses (RUSSFIELD, EZRIN et SWANSON).

Tout se passe donc comme si le fait initial consistait en une hyperplasie chromophobe à cellules gamma, plus probablement diffuse qu'adénomateuse, insuffisante pour réaliser une sémiologie hypophysaire tumorale, mais sécrétant une quantité anormale d'ACTH responsable de l'hypercorticisme périphétique. La surrénalectomie agirait alors au niveau de l'hypophyse comme facteur aggravant, en levant la freination apportée par la Cortisone. Ce serait surtout à cette occasion qu'à l'hyperplasie simple pourrait faire suite une prolifération proprement adénomateuse, capable dès lors d'évoluer pour son propre compte.

L'observation de CASSIDY est tout-à-fait en accord avec cette hypothèse : les cellules chromophobes étaient du type gamma, contenant un matériel Schiff +. La lecture du protocole anatomique permet d'ailleurs de se demander s'il ne s'agissait pas, plutôt que

d'un adénome vrai, d'une prolifération cellulaire diffuse, puisque finalement la forme, l'aspect et le poids de la pièce opératoire étaient sensiblement ceux d'une hypophyse normale et qu'il ne fut pas mis en évidence, à côté du tissu chromophobe, de tissu hypophysaire normal.

Le fait qu'on n'ait trouvé, dans ce tissu tumoral, que de faibles quantités d'ACTH n'est pas fait pour nous surprendre si l'on admet, avec EZRIN et SWANSON, que l'activité fonctionnelle des cellules gamma est orientée essentiellement vers la sécrétion et la livraison immédiate des hormones, alors que celle des cellules bêta est surtout une action de mise en réserve.

Seule manque à cette observation la mise en évidence d'une augmentation des taux d'ACTH plasmatique, mais les difficultés actuelles de cette recherche font que de tels résultats ne peuvent être acceptés qu'avec de sérieuses réserves.

II) LES AUTRES ASSOCIATIONS PARADOXALES

Elles sont beaucoup plus rares que le syndrome de CUSHING mais n'en posent pas moins des problèmes strictement identiques.

1) A.C. et Dysthyroïdies

Nous avons déjà évoqué les 3 observations de JUSTIN-BESANCON, BURTH et COHEN et LETH PERDERSEN associant toutes trois un myxoedème apparemment congénital et un A.C., et interprété à la suite de JUSTIN-BESANCON , l'A.C. comme secondaire au myxoedème.

Inversement, WERNER, KAPPELER rapportent chacun un cas d'association A.C.-Hyperthyroïdie sévère, le malade de KAPPELER présentant de plus un déficit génital et surrénalien.

L'hypothèse d'EZRINet SWANSON selon laquelle la cellule gamma secrète à la fois ACTH et TSH, rend oompte de ces faits, le mécanisme pathogénique étant alors identique à celui proposé pour l'explication du syndrome de CUSHING.

Les expériences, déjà anciennes, de thyroïdectomie, entraînant au niveau de l'hypophyse une prolifération cellulaire de type chromophobe, les expériences plus récentes de FURTH qui provoque chez la souris après destruction thyroïdienne par l'Iode Radio-actif, l'apparition d'A.C. à cellules PAS +, sont d'ailleurs en faveur d'une telle hypothèse.

2) A.C. et hypergénitalismes

Plusieurs observations de syndrome aménorrhée-galactorrhée en rapport avec un A.C. ont été relatées (GREENBLATT, TOAFF, KLOTZ, BRICAIRE, LEVIN, FORBES).

La galactorrhée, signe d'hyperfonctionnement, peut-être interprétée (FORBES et ALBRIGHT, BRICAIRE), comme relevant d'une hypersécrétion de Prolactine par l'A.C.

3) A.C. et Acromégalie

Quelques cas ont été également rapportés de syndromes acromégaloïdes en rapport avec un A.C. Bien que l'interprétation habituellement donnée soit celle d'un adénome mixte, l'examen histologique passant à côté d'un foyer éosinophile trop petit, il n'est pas impossible que l'hypersécrétion de l'hormone de croissance relève en fait de l'A.C. lui-même.

PERSPECTIVES D'ENSEMBLE -

Ainsi s'opposent du point de vue nosologique :

1) l'A.C. habituel avec panhypopituitarisme, ce dernier étant classiquement secondaire à la destruction du tissu hypophysaire sous l'influence de la prolifération tumorale.

L'inertie fonctionnelle de l'adénome ne faisant guère de doute, deux problèmes se posent encore à son sujet :

a- Le déterminisme de son apparition

Les constatations expérimentales ou cliniques qui révèlent au cours des déficits endocriniens périphériques (surtout thyroïdien et surrénal) des réactions hypophysaires essentiellement chromophobes, l'influence des épisodes endocriniens, en particulier génitaux dans l'apparition de l'A.C., tendent à faire envisager la réaction chromophobe comme une réaction à tendance compensatrice. Sans doute diffuse initialement, cette réaction chromophobe pourrait secondairement, sous l'influence d'un stimulus particulièrement intense ou prolongé, prendre le caractère adénomateux et évoluer dès lors pour son propre compte.

b- La cause de son inertie fonctionnelle, alors que ses caractères mêmes d'apparition plaident en faveur d'une activité sécrétrice qui

peut être retrouvée dans les rares A.C. à séméiologie d'hyperfonctionnement.

Il est logique de penser que l'hyperplasie chromophobe, à partir du moment où elle prend le caractère tumoral, adénomateux, perd par le fait même ses capacités fonctionnelles pour s'orienter uniquement dans le sens prolifératif.

Ne peut-on encore envisager avec MARKS l'hypothèse d'un trouble, congénital ou acquis, définitif ou temporaire, total ou partiel, de la synthèse hormonale intra-hypophysaire, l'incapacité de l'hypophyse à produire des stimulines aboutissant alors, d'une part au pan-hypopituitarisme, d'autre part à une prolifération chromophobe réactionnelle au déficit périphérique.

Cette pure hypothèse, qui fait de l'A.C., non plus la cause mais la conséquence de l'hypopituitarisme, et qu'aucun argument ne permet d'infirmer, illustre parfaitement les incertitudes qui persistent actuellement sur le fond même de la signification nosologique de l'A.C.

2) Les A.C. à séméiologie atypique

Parmi ceux-ci, les A.C. associés à un déficit périphérique unique et intense, comme ceux survenant au cours du myxoedème congénital, ne posent pas de problèmes spéciaux si l'on admet le caractère secondaire de l'adénome par rapport au déficit glandulaire périphérique.

Les A.C. associés à un hyperfonctionnement périphérique dissocié posent par contre un problème particulier. Le caractère fonctionnel de l'adénome étant en effet hautement probable, reste encore à établir la cause de cette dissociation :

- prolifération autonome d'une lignée cellulaire si l'on admet que chaque hormone est produite par un type cellulaire différent, bien que non encore défini. Un tel adénome serait alors l'équivalent de l'adénome éosinophile classique.

- Si par contre l'on admet l'unicité de la cellule sécrétrice, un seul mécanisme nous semble capable d'expliquer cette dissociation : l'altération isolée, anatomique ou fonctionnelle, du centre hypothalamique inhibant la sécrétion de la stimuline (trouble de la sensibilité à l'hormone périphérique, anomalie des mécanismes de commande), responsable d'une absence de freination et d'une orientation fonctionnelle élective de la prolifération chromophobe.

De telles questions sont certes loin encore d'être résolues. Dans l'immédiat néanmoins, on est en droit d'attendre beaucoup :

- des méthodes de dosage stimulinique, dont l'avènement est sans doute très proche.

- de l'exploitation de la technique de coloration fer-PAS, en particulier dans le domaine de l'anatomie pathologique où elle devra d'abord préciser si l'A.C. classique correspond bien en réalité à deux types cellulaires :

- l'A.C. vrai, inerte, composé de cellules ne prenant pas le PAS.

- l'A.C. à séméiologie d'hyperfonctionnement, formé de cellules gamma.

D'autres critères histologiques, tel celui adopté par les auteurs germaniques à propos de l'adénome mixte, d'une disposition architecturale et surtout d'une vascularisation particulière dans les adénomes fonctionnels, pourront d'ailleurs utilement compléter ces données.

CONCLUSIONS

1- Très rare chez l'enfant, l'A.C. n'est pas pour autant strictement exclu du domaine de la pathologie infantile puisqu'à propos d'une observation personnelle, nous avons pu, soit directement dans la littérature, soit par communications personnelles, en recueillir 22 observations. La collusion de plusieurs statistiques totalisant 1 275 tumeurs intra-craniennes chez l'enfant permet d'estimer sa fréquence à 0,4 % de celles-ci, alors que les craniopharyngiomes en représentant 6,8 %.

Il se rencontre aussi volontiers chez la fille que chez le garçon et l'âge électif de son apparition se situe au voisinage de la puberté.

2- Caractérisé anatomiquement par une prolifération adénomateuse de cellules chromophobes, d'abord intra puis extra-sellaire, il se présente cliniquement comme responsable d'une séméiologie double :

a) séméiologie endocrinienne formée d'un syndrome déficitaire atteignant dans des proportions variables les 4 grandes hormones hypophysaires : Hormone de croissance, Gonadotrophines, ACTH et TSH.

Cliniquement, seuls les deux premiers apparaissent fréquents (50 à 60 %). Ils réalisent d'ailleurs une séméiologie tout-à-fait propre à l'enfant : nanisme hypophysaire et impubérisme hypogonadotrophinurique.

Les deux autres déficits (TSH et ACTH), s'ils sont habituellement latents cliniquement, se retrouvent avec une fréquence comparable si on les recherche biologiquement. Or cette recherche (en particulier le bilan surrénalien) est absolument indispensable pour assurer la réalisation d'une thérapeutique correcte, efficace et inoffensive.

b) La séméiologie tumorale ne présente pas de particularités marquantes par rapport à la séméiologie réalisée chez l'adulte.

Elle est formée de symptomes visuels dont le plus caractéristique est représenté par l'hémianopsie bitemporale, de signes radiologiques de distension sellaire dont la constatation est indispensable au diagnostic, de céphalées et parfois d'autres troubles, surtout neurologiques, relevant de l'extension intra-cranienne de l'adénome.

c) L'étude des corrélations anatomocliniques, rendue possible dans seulement 12 de nos observations, nous permet de rappeler le manque de parallélisme fréquent entre la séméiologie endocrinienne d'une part, la séméiologie tumorale et l'anatomie pathologique d'autre part, les formes à séméiologie essentiellement endocrinienne correspondant volontiers à un potentiel évolutif particulièrement lent de l'adénome.

3- Le traitement qui doit être entrepris dans tous les cas, répond à un double besoin :

a) améliorer la séméiologie tumorale, oculaire en particulier, et stopper l'évolution de l'adénome. C'est le but du traitement antitumoral dont les indications essentielles peuvent être schématisées comme suit :

- Adénomes sans troubles visuels : Radiothérapie seule (4 000 r en moyenne), par feux croisés ou mieux radiothérapie cinétique.

- Adénomes avec hémianopsie bitemporale : Chirurgie par voie transfrontale + Radiothérapie complémentaire. Le bilan endocrinien avant intervention, le traitement cortisonique systématique pré, per et post-opératoire, doivent diminuer dans d'importantes proportions la mortalité opératoire, fixée globalement aux alentours de 10 %.

- Les autres formes cliniques relèvent d'indications à discuter dans chaque cas : Chirurgie transfrontale, Chirurgie trans-sphénoïdale, Radiothérapie, ou encore Implantation stéréotaxique d'isotopes radio-actifs.

b) Prévenir le risque vital d'une insuffisance surrénale aiguë, assurer dans la mesure du possible à l'enfant une croissance, un développement et une activité satisfaisantes. C'est le but du traitement endocrinien qui, adapté à chaque cas en fonction de la clinique et des explorations biologiques, s'adressera :

- aux androgènes et aux oestrogènes, plus qu'aux Gonadotrophines, pour le traitement de l'insuffisance génitale.

- à l'extrait thyroïdien pour le traitement du myxoedème, sous couvert d'une corticothérapie préparatoire et conjointe.

- aux hormones glucocorticoïdes ou à l'A.C.T.H. pour le traitement de l'insuffisance surrénalienne.

- le seul traitement vraiment efficace (mais malheureusement difficilement réalisable) du retard de croissance étant représenté par l'administration de GH. humaine à la dose de 2 mgr. tous les 1 à 2 jours.

4 - La présentation d'un 22e observation où l'essentiel de la séméiologie est représentée par un syndrome cushingoïde, nous permet d'ouvrir des perspectives sur la signification nosologique de l'Adénome chromophobe.

Si celui-ci répond très habituellement à un panhypopituitarisme selon le dogme classique du caractère non sécrétant de la cellule chromophobe, il peut exceptionnellement s'accompagner d'une séméiologie d'hyperfonctionnement dissocié (essentiellement hyperthyroïdie, hypercorticisme).

La mise au point récente de la coloration fer-PAS qui révèle un certain type de cellules chromophobes comme douées d'un potentiel sécrétoire particulièrement actif, rend sans doute compte en partie de ces faits.

Vu, le Doyen
H. HERMANN

Le Président de la Thèse
Pr. BERNHEIM

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 10 avril 1961
Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

ALBEAUX-FERNET M., CHABOT J., GELINET M., ROMANI J.D.- Nanismes, infantilismes et retards pubertaires d'origine neuro-hypophysaire.
Sem. Hôp. Paris, 32, P. 3677-3679, 1956.

ALBEAUX-FERNET M., ROMANI J.D. - Hypophyse : Anatomie et histologie. Physiologie.
E.M.C. Glandes Endocrines, P. 1017.

ALBEAUX-FERNET M., WEISSENBACH R. - Tumeurs de l'hypophyse.
E.M.C. Glandes Endocrines, P. 1023.

d'ANGELO S.A., PASCHKIS K.E., GORDON A.S. and CANTAROW A. Thyroide-thyrotropic hormon balance in the blood of normal and endocrinopatic individuals.

ANNE ENDOCRINOLOGIQUE : 1958, 1959, 1960.

ARON Max - Données nouvelles sur la thyréostimuline pré-hypophysaire.
Rev. Lyonn. Méd., p. 587-595, 1956.

ARON Max - Les gonadostimulines .
Rev. Lyonn. Méd., p. 615-623, 1955.

AUBERT P. - Mélanodermie addisonienne et hormone mélanotrope.
Sem. Hop. Paris, 30, p. 3665, 1954.

BAILEY P. - Intracranials tumors.
C.C. Thomas éd., Springfield, 1948.

BAISSET A., BESSOU P., COTONAT J., GUILHEM A., MONTASTRUC P.
Contribution expérimentale à l'étude des réactions endocriniennes d'adaptation à la surcharge hydrique.
Sem. Hôp. Paris. Pathologie et Biologie, 8, p. 1775-1793, 1960.

BAKAY L. - The results of 300 pituitary adenoma operations (Prof. Herbert Olivecrona's series).
J. Neurosurg., p. 240-255, 1950.

BAKAY L. - communication personnelle.

BAKAY L. and WHITE J.C. - Pneumoencephalography in chromophobe adenomas of the hypophysis.
J. Neurosurg., 10, p. 284-296, 1953.

BARGMANN W. - Structure et fonction des systèmes neuro-sécrétoires.
Triangle, 3, 6, p. 207-217, 1958.

BAUER H.G. - Endocrine and metabolic conditions related to pathology of the hypothalamus : a review.
J. Nerv. Ment. Dis., 128, p. 323-338, 1959.

BAYLISS R., STEINBECK A. - The adrenal respons to corticotrophin. Effects of ACTH on plasma adrenal steroid levels.
Brit. Med. J. I., p. 486, 1954.

BERNHEIM M. FRANCOIS R. - Les syndromes cortico-surrénaux acquis.
Pédiatrie, 42, p. 357, 1953.

BERNHEIM M., FRANCOIS R., BERTRAND J. et Mme RUITTON-UGLIENGO. - Premiers essais de traitement du nanisme hypophysaire par l'hormone de croissance d'origine humaine.
Soc. Lyonn. Péd. (20-11-60). A paraître in Pédiatrie.

BERTRAND J. - Le dosage des 17 hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et urinaires en pratique pédiatrique.
Pédiatrie, 45, p. 475-502, 1957.

BERTRAND J. - Etude du métabolisme des flucocorticoïdes et de ses applications en pédiatrie.
Cours d'Endocrinologie. Genève, 1958.

BIAGINI R. - A proposito di un raro caso di adenoma cromofobo ipofisario in una bambina.
Rassigna Studi Psych. Siena, 46, p. 467-488, 1957.

BLIZZARD R.M., ALBERTS H. - Hypopituitarism ., hypoadrenalism and hypogonadism in the new born infant.
J. Ped. 48, p. 782, 1956.

BLUM C. - Les hypopituitarismes.
Gaz. Hop. 127, p. 707 - 716, 1954.

BOLDREY E., NAFFZIGER M.C. and ARNSTEIN L.M. - Signs and Symptoms of Supratentorial Brain Tumors in Childhood.
J. Pediatr. 37, p. 463, 1950.

BOSELLI F. and JEFFERSON A.A.
Electr. Clin. Neuroph., p. 275-290, 1957.

BOULET P. et MIROUZE J. - La maladie d'Addison pituitaire
Montpellier Méd., 48, p. 126, 1955.

BOULET P., MIROUZE J., BARJON P., NAVARRO M. et DANAN M.
Hypopituitarisme et diabète sucré.
Sem. Hop. Paris, 11, p. 667-678, 1960.

BOUSQUET A. - Les craniopharyngiomes (tumeurs de la poche de Rathke).
Th. Lyon 1934 - 1955;

BRICAIRE M., MOREAU L., ELISSADE B., BOUVIER J.M. - Syndrome aménorrhée-galactorrhée en rapport avec un adénome chromophobe de l'hypophyse (Syndrome d'Argonz-del Castillo ou de Forbes-Albright).
Ann. d'Endocr., 19, p. 719, 1959.

BRILMAYER M., MARGUTH Fr., MULLER W. - Das mischtypadenom und seine Abgrenzung gegen den chromophoben Hypophysentumor.
Acta Neuroveg., 15, p. 352-373, 1957.

CASSIDY C.E. - Cushing's Disease by Pituitary Chromophobe Adenomas in two Patients.
Metabolism, 9, p. 1139-1151, 1960.

CHAMLIN M., DAVIDOFF L.M., FEIRING E.M. - Ophtalmologic changes produced bu pituitary tumors.
Amer. J. Opht., 40, p. 353-367, 1955

CHAPTAL J., JEAN R., BONNET M., CRISTOL P. et MANDIN J.
Exploration fonctionnelle des surrénales par le dosage des 17-hydroxystéroïdes urinaires avant et après épreuve de Thorn au cours du myxoedème athyroïdien de l'enfant.
Arch. Fr. Ped. p. 427-430, 1959.

CHAVANNE M. - Les signes oculaires au cours des syndromes chiasmatiques : étude séméiologique.
J. Méd. Lyon, 20-7-1949.

CHEVREMONT M. - Cytologie et Histologie
Desoer éd. Lièges, 1956.

COLIN R. et BARRY J. - Hystophysiologie de la neurosécrétion.
4e Réunion Endocr. langue Fr. Paris, 28-6-1957.

CORBEEL L. - Technique d'exploration de l'hypophyse.
Cours d'Endocr., Genève, 1958.

COSTELLO R.T. - Subclinical adenoma of the pituitary glande.
Am. J. Path., 12, p. 205-216, 1936.

COURJON J. - Formes anatomocliniques des tumeurs de l'hypophyse.
Th. Lyon, 1947.

COURVOISIER B. - Le système hypothalamo-hypophysaire. Aperçu de quelques notions actuelles.
Rev. Méd. Suisse Romande, 76, p. 31, 1956.

CRAIG W. Mc K., KEITH H.M., KERNOHAN J.W. - Tumors of the Brain Occuring in Childhood.
Acta Psych. Neur. Scandinav., 24, p. 375, 1949.

CUSHING H. - Intracranial tumours.
C.C. Thomas ed., Springfield, 1932.

DAVIDOFF et FEIRING - Surgical Treatment of Tumors of the pituitary body.
Am. J. Surgery, 75, p. 99-136, 1948.

DECHAUME J., GIRARD P.F., COURJON J. - Les épitheliomas hypophysaires primitifs.
J. Med. Lyon, 5-3-1949.

DECHAUME J., WERTHEIMER P., CORRADI M., ROSIER Y., Melle ROCHE - Etude clinique et radiologique de 45 observations de craniopharyngiomes, Diagnostic différentiel, Résultats opératoires.
J. Med. Lyon, 38, p. 397-405, 1957.

DECKER K. und LAUTER H. - Behandlungsergebnisse bei Hypophysengeschwülsten.
Deutsc. Med. Wsch., 85, p. 468-474, 1960.

DECKER K. (München)- Communication personnelle.

DECOURT J., MICHARD J.P. - Aspects cliniques et biologiques, Diagnostic et Traitement de la grande insuffisance anté-hypophysaire.
Rev. du Prat., 6, p. 2203-2220, 1956.

DECOURT J., MICHARD J.P. - Insuffisances surrénales secondaires deutéropathiques) et insuffisances surrénales fonctionnelles.
Sem. Hop. Paris, 32, p. 200, 1956.

DECOURT J., PETIT-DUTAILLIS D., MICHARD J.P., BERNARD-WEIL E. - Progrès apportés aux résultats du traitement chirurgical des adénomes de l'hypophyse et des cranio-pharyngiomes par l'hormonothérapie cortico-surrénalienne pré et post-opératoire.
Presse Méd., 66, 1958.

DELL P. - Données récentes sur la physiologie de l'hypothalamus
Cours d'Endocr., Genève, 1958.

DREYFUS B. et COMBRISSON A. - Anémie et Maladies des glandes endocrines.
Rev. du Prat., 10, p. 1989-1995, 1960.

DUCOMMUN P. - L'hormone somatotrope.
Cours d'Endocr. Inf., Genève, 1958.

DUVERNOY M., KORITKE J.G. - Sur la vascularisation de l'hypophyse.
J. Med. Lyon, p. 476-488, 20-4-60.

ECHOLS D.H. - Experience with surgical treatment in twenty cases of pituitary adenomas.

EVANS J.P., FENCE W., KELLY W.A., HARPER P.V. -
Surg. Gyn. and Obst., 108, p. 393, 1959.

EZRIN C., SWANSON H.E., HUMPHREY J.G., DAWSON J.W., WILSON W.D. - The delta cell of the human adenohypophysis : its response to acute and chronic illness.
J. Clin. End. Met., 18, p. 917-936, 1958.

EZRIN C., SWANSON H.E., HUMPHREY J.G., DAWSON J.W., HILL F.M. Beta and delta cells of the human adenohypophysis : their response to adrenocortical discorders.
J. Clin. End. Met., 19, p. 621-631; 1959.

EZRIN C., SWANSON H.E., HUMPHREY J.G., DAWSON J.W., HILL F.M. The cells of the human adenohypophysis in thyroide discorders.
J. Clin. End. Met., 19, p. 958-966, 1959.

FAJANS S.S. - Hyperthyroidism in a patient with postpartum necrosis of the pituitary : case report and implications.
J. Clin. End. Met., 18, p. 271-277, 1958.

FISHMAN J., Mc GARRY E.E., BECK J.C. - Studies resing Anterior pituitary hormones as Antigens.
Proc. Soc. Exp. Biol., 102, p. 446-447, 1959.

FORSHAM P.H., LI C.H., DI RAIMONDO V., KOLB F.O., MITCHELL D. NEWMAN S. - Nitrogen Retention in Man produced by chymotrypsin digests of Bovine Somatotrop.
Metabolism, 7, P. 762, 1958.

FOURNIER P. - La maladie d'Addison chez l'enfant
Th. Lyon, 1960.

FRANCK W., NEWEL L. and WILLIAM M.S. -
Am. J. Ophtalm., 49, p. 476-483, 1960.

FRANCOIS R. - Le nanisme hypophysaire.
Cours d'Endocr. Inf., Genève, 1958.

FRANCOIS R. et BERTRAND J. - Diagnostic et traitement d'un retard de croissance d'origine hypophysaire.
Sem. Hôp. Paris, 34, p. 327-329, 1958.

FRANCOIS R., BERTRAND J., HUMBERT G. et Mme RUITTON-UGLIENGO Le Nanisme hypophysaire.
Sem. Hop. Paris, Ann. Pédiatrie, 54, p. 561-575, 1960.

FRANCOIS R., BERTRAND J., LOAEC Y., PEYRIN J.O. et Mme RUITTON-UGLIENGO - Nanisme hypophysaire par tumeur intra-sellaire. Adénome chromophobe vraisemblable.
Pédiatrie, 15, p. 143-155, 1960.

GATEL M. - L'anémie au cours des syndromes d'insuffisance anté-hypophysaire.
Th., Lyon, 1953.

GEMZELL C.A., MEYKENSKJOLD F. - Growth Hormone content in human pituitaries.
Endocrinology, 59, p. 681-688, 1956.

de GENNES L. - Maladies des glandes endocrines.
Flammarion éd., Paris, 1949.

de GENNES L., BRICAIRE M. et MOREAU L. - Les insuffisances surrénales infra-cliniques ou frustes.
Presse Médicale, 67, p. 619-622, 1959.

GERSHBERG H. - Metabolic effects of human growth hormone in disease.
Fed. Proc., 18, p. 51, 1959.

GIROUD A. et DESCLAUX P. - Bases histologiques des localisations fonctionnelles dans le lobe antérieur de l'hypophyse.
Ann. d'Endocr., 8, p. 276-280, 1947.

GRANT F.C. - The surgical treatment of pituitary adenomas.
J.A.M.A., 113, p. 1279-1282, 1939.

GREENBERG E.J., GRAYZELL and All. - Influence of human growth on carbohydrate metabolism in man.
Clin. Res., 6, p. 242, 1958.

GROS C., MIROUZE J., PAGES A. - Le devenir des adénectomies anté-hypophysaires.
Sem. Hôp. Paris, 12-2-1959

GUILLEMAN P. - Les indications thérapeutiques actuelles de l'hormone somatotrope.
Rev. du Prat., 7, p. 169-174, 1957.

GUILLEMIN J. - Les effets chez l'homme de l'hormone de croissance d'origine humaine.
Sem. Hop. Paris, 56, p. 3111-3116, 1960.

GUILLEMIN J. - Le contrôle hypophysaire de la pigmentation.
Sem. Hôp. Paris, 32, p. 208-211, 1956.

GUINET P. et POMMATAU E. - Le pseudo-panhypopituitarisme par insuffisances associées ovarienne, thyroïdienne et surrénale.
Ann. d'Endocr., 15, p. 326, 1954.

GUIOT G. et coll. - Adénomes hypophysaires
Masson éd., Paris 1958.

GUIOT G. - communication personnelle.

GUIOT G., THIBAUT B. et BOURREAU M. - Extirpation des adénomes hypophysaires par la voie trans-septale et trans-sphénoïdale.
Ann. O.R.L., p. 1017, 1959.

GURDJIAN E. - Recent advances in surgical management of chromophobe tumor pituitary.
J.A.M.A., 158, p. 23-27, 1955.

GURDJIAN E. - communication personnelle

HARVIER P. et PERRAULT M. - Prestige de la somathormone.
Rev. du Prat., 3, p. 2451-2455, 1953.

HARVIER P. et PERRAULT M. - Hormone somatotrope.
Rev. du Prat., 5, p. 3478-3484, 1955;

HEIMBACH S.B. - Follow-up studies on 105 cases of verified chromophobe and acidophile pituitary adenomata after treatment by transfrontal operation and x-ray irradiation.
Acta Neurochir., 7, p. 101-155, 1959.

HENDERSON W.R. - The pituitary adenomata. A follow up study of the surgical results in 338 cases (Dr. Harvey Cushing's séries°.
Brit. J. Surg., 26, p. 811-921, 1939.

HENNEMAN D.H. - Pattern of carbohydrate and metabolism dwing prolonged effective doses of human growth hormon in man.
Meet. End. Soc. Abstract n°70, 1958.

HENNEMAN D.H., MOLDAWER M. and All. - Human growth hormone : prolonged administration of moderate doses in three patients with panhypopituitarism.
Meet. End. Soc., Abstract n°40 - 1957.

HERTZ H., ROSENDAL T. - Roentgen Chan ges in the Cranium in 153 Intracranial Tumours in Children aged 0-15 Years.
Acta Radiol., suppl. 141, 1956.

HORTLING H. and WAHLFORS K. - Long-term treatment of dwarfism with androgens and thyroid hormone.
Acta Endocr., 32, p. 563-574, 1959.

HUTCHINGS J.J., ESCAMILLA R.F., DEAMER W.C. and LI C.H. Metabolic changes produces by human growth hormone (LI) in a pituitary dwarf.
J. Clin. Endocr. and Metab., 19, p. 759, 1959.

IHKOS D., LUFT R., GEMZELL C.A. - The effect of Human Growth hormon in man.
Acta Endocr., 32, p. 341, 1959.

INGRAHAM F.D., MATSON D.D. - Neurosurgery of Infancy and Childhood. Springfield, 1954 (un volume)

JACKSON H. - Discussion on pituitary tumours.
Proc. Royal Soc. Med., 51, p. 907, 1958.

JEFFERIES and All. - The significance of low thyroid reserve.
J. Clin. End. Met., 16, p. 1438-1455, 1956.

JEFFERSON J. of Neur., Surg. and Psych., 20, p. 265-277, 1957.

JEUNE M. - Diagnostic et traitement des retards de croissance.
J. Med. Lyon, 901, p. 673-685, 1957.

JEUNE M., CHARRAT A., BERTRAND J. et FREDERICH A. - Syndrome de Debré et Julien Marie (nanisme avec oligurie et oligodypsie).
Pédiatrie, 13, p. 691-698, 1958.

JUSTIN -BESANCON L., LAMOTTE-BARILLON S., LAMOTTE M. et PAGNIEZ C. - Diabète sucré hypophysaire, hormone de croissance et métabolisme glucidique.
Sem. Hop. Paris, 46, p. 2419-2426, 1960.

JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P. - Nanisme myxoedémateux secondaire à un adénome chromophobe de l'hypophyse.
Sem. Hop. Paris, 26, p. 3164, 1950.

JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P. - Suites éloignées de l'ablation d'un adénome chromophobe de l'hypophyse pour nanisme myxoedémateux.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, p. 576-578, 1951.

JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P., SIKORAV H. - Insuffisance surrénale aiguë à forme comateuse. Manie aiguë au troisième jour d'un traitement par la Cortisone.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, p. 578-584, 1951.

JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., GRIVAUX M. et de PAILLERETS F. - Un cas de myxoedème congénital avec adénome hypophysaire.
Sem. Hop. Paris, 35, p. 177-182, 1959.

KAPPELER R. - Hyperthyreose und panhypopituitarismus im Verlauf lines chromophoben Adénome der Hypophyse.
Schw. Med. Wschr., 89, p. 367-369, 1959.

KEARNS J.E. - Polyhormonal hypopituitarism : chromophobe adenoma of the pituitary.
Quart. Bul. Nw. Un. Med. School, 28, p. 134-137, 1954.

KEITH H.M., CRAIG.W.M., KERNOHAN J.W. - Brain Tumors in children. Pediatrics, 3, p. 839-844, 1949.

KERNOHAN J.W. and SAYRE G.P. - Tumors of pituitary gland and infundibulum.
Atlas of tumor pathology, 10, 36, Armed Forces Institute of Pathology, D.C. 1956.

KLEIN M.R. (Paris) - communication personnelle.

KLOTZ H.P., GUIOT G. - Nanisme complexe avec hypothyroïdie lié à un adénome chromophobe de l'hypophyse.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris, 66, p. 1182-1187, 1950.

KLOTZ H.P. - communication personnelle

KNOBIL E., GANONG W.F., GREEP R.O.
J. Clin. End. Met., 14, p. 787, 1954.

KNOBIL E., GREEP R.O.
J. Clin. End. Met., 15, p. 844, 1955.

KOLLE K. - Der Psychiater. Stuttgart, 1959.

LABADIE P. - Métabolisme de l'Iode et exploration fonctionnelle du corps thyroïde.
Rev. du Prat., 10, p. 2299-2308, 1960.

LABORIT H., FAVRE A., et coll.
Presse Médicale, 61, p. 1085, 1953.

LAMY M., AUSSANAIRE M., JAMMET M.L., CAMUS J.L. et BADER J.P.
Nanisme hypophysaire.
Arch. Fr. Péd., 11, p. 267-269, 1954.

LAWSON L.J. - Intranasal chromophobe adenocarcinoma. Report of a case.
A.M.A. Arch. O.R.L., 68, p. 704-709, 1958.

LEDERER J. - Action de la gonadotrophine chorionique sur la croissance.
Rev. du Prat.2, p. 1139-1145, 1952.

LELONG M., JAYLE M.F., CANLORBE P., SCHOLLER R., BORNICHE P.
L'exploration par l'A.C.T.H. de la Corticosurrénale chez l'enfant normal.
Sem. Hop. Paris Ann . Péd. 33, p. 453-464, 1957.

LEPINTRE J., KLEIN M.R., MASSELIN S., SCHWEISGUTH O. -
Evolution et pronostic des tumeurs cérébrales chez l'enfant.
Sem. Hop. Paris, Ann. de Péd., 35, p. 443-450, 1959.

LI CH. - Bioassay of Growth Hormone.
Ciba found. coll. end., 5, p. 114-125, 1953.

LIDDLE G.W., ESTEP H.L., KENDALL J.W., WILLIALS W.C.,
TOWNES A. - Clinical applications of a new test of pituitary reserve.
J. Clin. End. Met., 19, p. 875, 1959.

LINQUETTE M., BISERTE G., FOSSATI P., BENOIT M. - Etude de l'élimination urinaire des 17 hydroxycorticoïdes sous l'influence d'un polypeptide isolé de la poudre de post-hypophyse.
C.R. Soc. de Biol., p. 1358, 1959.

LISS L., JAMPEL R.S. - Chromophobe adenoma of the pituitary ; clinicopathologic report of a case.
Neurology, 9, p. 501-506, 1959.

LUFT R. - The treatment of Cushing's Syndrome.
Acta Med. Scand., 3 p. 227-251, 1946.

MARKS V. - Cushing's Syndrome occuring with pituitary chromophobe tumours.
Acta Endocr., 32, p. 527-535, 1959.

de MARTEL T., MONBRUN A. et GUILLAUME J. - L'avenir ophtalmologique des opérés de tumeurs de la région hypophysaire.
Arch. Opht., 48, p. 529-540, 1931.

MARTIN M., WILKINS L. - Pituitary dwarfism : diagnosis and treatment.
J. Clin. End. Met., 18, p. 679-693, 1958.

MATSON D. (Boston) - communication personnelle.

MICHARD J.P. - Hormone somatotrope (quelques données récentes).
Rev. du Prat., 18, p. 1997-2001, 1960.

MILLER R.M., CRAIG W. McK and KERNOHAN J.W. - Supratentorial tumors among Children.
A.M.A. Arch. Neur. Psych., 68, p. 797-814, 1952.

MOGENSEN E.F. - Chromophobe adenoma of the pituitary gland
Acta Endocr., 24, p. 135 152, 1957.

MOGENSEN E.F. - communication personnelle

MOLDAWER M.P., ALBRIGHT F., BENEDICT P.H., FORBES A.P. HENNEMAN P.H. - Eunuchoidism with low urinary follicle-stimulating hormone in the female.
J. Clin. End., p. 1-14, 1958.

MOLINATTI G.M., FLAMANNI C., TEDESCHI M. - Implantation of the pituitary with Yttrium 90 in a case of Cushing's Syndrome.
J. Clin. End. Met., 19, p. 1144, 1959.

MONTGOMERY D.A., WELBOURN R.B., Mc CAUGHEY W.T., GLEADHILL C.A. - Pituitary tumours manifested after adrenalectomy for Cushing's Syndrome.
Lancet, 10, p. 707, 1959.

MORN EIX P. - Myxoedème et Tumeurs pituitaires.
Lyon Méd., 92, p. 1595-1617, 1960.

MORNEIX P., PEYRIN J.O. et BERGER M. - Les anomalies de la fonction thyroïdienne au cours de l'insuffisance hypophysaire
Ann. d'Endocr., 20, p. 834-852, 1959.

MULLER W. - Zur Frage der hypophysären Tumoren vom Mischtyp.
Acta Neuroveg., 8, p. 451-465, 1954.

MULLER W. - (Köln Lidenthal) - communication personnelle.

MULLER W., WALTER W. - Zur Frage der Gefässversorgung in den Adenomen der Hypophyse.
Acta Neuroveg. 8, p. 446-450, 1954.

NELSON D.H., MEAKIN J.W., THORN G.W. - ACTH producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome.
Annals Int. Méd., 52, p. 660, 1960.

NURNBERGER J.I. et KOREY S.R. - Pituitary chromophone adenomas.
Springer Publ. Comp., 1953.

NURNBERGER J.I. - communication personnelle

OVERBEEK G.A. - Renaissance de l'hormone de croissance.
L'hormone, 12, p. 1-12, 1959.

PAILLAS J.E., VIGOUROUX R., PIGANIOL G., SEDAN R. - Les tumeurs supra-tentorielles de l'enfant.
Neurochir., 3, p. 165, 1957.

PEARSON O.H., LIPSETT M.B. et coll. - Effects of human growth hormone in hypophysectomized patients.
Meet. End. Soc., Abstract n°40, 1957.

PERDERSEN L.A. - Pituitary myxoedema.
Nord. Med., 31, p. 1571-1574, 1946.

POLICARD A. - Précis d'Histologie physiologique
Doin éd., Paris 1944.

POUCHET J. - Réflexions sur les tumeurs de la région sellaire.
Th. Lyon, 1939.

PUTNAM T.J. - Diagnosis of Brain Tumor in Children.
Am. J. Dis. Child., 75, p. 721-725. 1948.

RABEN M.S. - Human Growth hormoner.
Recent progress in Hormone Res., 15, p. 71-105, 1959.

RABEN M.S. HOLLENBERGER C.H. - Assay of growth hormone for activity in man.
Meet. End. Soc., Abstract n° 39, 1958.

RAMOS CONTRERAS et coll. - Adénome de l'hypophyse.
Boletin Medico del Hosp. Inf. Mexico, 12, Junio 1955.

RAMPON S., GRAS H. et JANNY D. - Les adénomes chromophobes de l'hypophyse.
France Méd., 21, p. 461-464, 1958.

RAND C.W. et RAND R.W. - Pituitary Tumors.
Ann. Int. Med., 46, p. 301-305, 1957.

RAND C.W., van WAGENEN R.J. - Brain Tumors in Childhood ; Review of 38 cases.
J. Pediatr., 6, p. 322-339, 1935.

RICHMOND J.J. - Discussion on pituitary tumours.
Proc. Royal Soc. Med., 51, p. 911-914, 1958.

ROMANI J.D. - Données récentes sur l'histologie et l'histophysiologie du lobe antérieur de l'hypophyse.
Gaz. Hop. , 126, p. 705-706, 1954.

RONDE L. de, HOET J.J. - Fonction endocrine de l'hypophyse après son irradiation pour tumeur hypophysaire.
Ann. d'Endocr., t. 19, n°1, 1958.

ROSS E.J. - Aldosterone excretion in hypopituitarism and after hypophysectomy in man.
Amer. J. Med., 28, p. 229-238, 1960.

SAINTON P., SIMONNET H., BROUHA L. - Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale.
Masson éd., Paris 1952.

SAFFRAN M. - Hypothalamus et hypophyse.
L'hormone, n°2, 1958.

SALASSA RM. KEARNS T.P., KERNOHAN J.W., SPRAGUE R.G. MAC CARTHY C.S. - Pituitary tumors in patients with Cushing's Syndrome.
J. Clin. Endocr. Metab., 19, p. 1523-1539, 1959.

SCHWEISGUTH O. - Communication personnelle.

SERINGE P., ARNAL H. - Le syndrome de Debré et Julien-Marie avec troubles particuliers du métabolisme de l'eau. Sem. Hop. Paris, Ann. Ped., 59, p. 3337-3346, 1960.

SILVERMAN S.H., WILKINS L. - Radio-iodine up take in the study of differents types of hypothyroïdism in childhood.
Pediatrics, 12, p. 288, 1953

SIMONNET P. - L'hormone somatotrope.
Sem. Hôp. Paris, Ann. Péd., 10-7-1955.

SIMPSON S.L. - Discussion on pituitary tumours.
Proc. Royal Soc. Med., 51, p. 915-916, 1958.

SIMPSON L.S., WRIGHT D.A. - Chromophobe adenoma in a male aged 15 1/2 years.
Proc. Royal Soc. Méd., 15, p. 13, 1947.

SOSMAN M. C. The roentgentherapy of pituitary adenomas.
J.A.M.A., 113, p. 1282-1285, 1939.

STUTINSKY F. - Etude biochimique et biologique des hormones neuro-hypophysaires.
4ème Réun. Endocr. Langue Fr., Paris, 28-6-1957.

SWANSON H.E., EZRIN D. - The natural history of the delta cell of the human adenohypophysis : in childhood, adulthood and pregnancy.
J. Clin. End. Mét., 20, p. 952-966, 1960.

SZENTAGOTHA J., MESS B. - Central regulation of thyrotropic pituitary : functional importance of nucleus medialus Habenulae.
Wien. Klin. Wschr., 70, p. 258, 1958.

THOMPSON K.W., VINCENT M.M., JENSEN F.C., PRICE R.T., SCHAPIRO E. - Production of hormones by human anterior pituitary cells in serial Culture.
Proc. Soc. Exp. Biol., 102, p. 403-408, 1959.

TONNIS W and BORCK W.F. - Grosshirntumoren des Kindesalters.
Zbl. Neurochir., 13, p. 72, 1953.

TONNIS W. OBERDISSE und WEBER E. - Bericht über 264 operierte Hypophyseadenome.
Acta Neur., 3, p. 113-130, 1953.

TROEN P. and RYNEARSON E.H. - An evaluation of the prophylactic use of cortisone for pituitary operations.
J. Clin. End. Met., 16, p. 747-754, 1956.

TROEN P. -Stockolm- communication personnelle.

TROUPP H. - Pathology, diagnosis and treatment of supra-tentorial tumours in infancy and childhood.
Ann. Ped. Fenniae, 6, p. 21-33, 1960.

TROUPP H. - communication personnelle.

WACKENHEIM A. - Neuro-Radiologie; Radio-Anatomie normale et pathologique du crâne.
Doin éd., 1960.

WERNER S.C., STEWART W.B. - Hyperthyroidism in patient with pituitary chromophobe adenoma and a fragment of normal pituitary.
J. Clin. End. Met., p. 266-270, 1958.

WILKINS L. - Diagnostic et traitement des maladies des glandes endocrines de l'enfance et de l'adolescence.
Trad. Frcse BELAISCH J. et COHEN A.
Maloine éd., 1959.

WISE Burton L. and All. - Pituitary adenomas, carcinomas and craniopharyngiomas.
Surg., Gyn. and Obst., 101, p. 185-193, 1955.

WISE Burton L. - communication personnelle

YOUGUSHBAND C.Z., HORRAX G., HURXTHAL L.M., HARE H.F. POPPEN J.L. - Chromophobe pituitary tumors.
1) Diagnosis. 2) Treatment.
J. Clin. End. Mét., 12, p. 611-630, 1952.

ZULCH K.J. - Hirngeschwülste des Jugendalters.
Zbl. Neurochir., 5, p. 238-273, 1940.

PLAN

INTRODUCTION - MATERIEL D'ETUDES

PREMIERE PARTIE

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS GENERALES CONCERNANT L'HYPOPHYSE 1

1) DONNES ANATOMIQUES
Rappel embryologique 7
Notions anatomiques 9

2) DONNEES HISTOLOGIQUES ET HISTOPHYSIOLOGIQUES 13
- Histologie et histophysiologie du lobe anterieur 15
- Lobe postérieur et autres formations 26
- Vascularisation et innervation 28
- Physiologie générale de l'hypophyse : le complexe hypothalamo-hypophysaire. 31

3) HORMONES HYPOPHYSAIRES
- l'hormone de croissance 35
- l'A.C.T.H. 45
- La thyréostimuline ou T.S.H. 51
- Les gonadostimulines 57
- Hormones post-hypophysaires 60
- Autres hormones hypophysaires 62

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS 64

TROISIEME PARTIE

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE 117

ANATOMIE PATHOLOGIQUE 118

- Aspects histologiques 119
- Anatomie macroscopique 127

ETIOLOGIE 133

SEMEIOLOGIE ANALYTIQUE 137

1) Le syndrome endocrinien

- l'insuffisance en G.H. 139
- l'insuffisance en A.C.T.H. 143
- l'insuffisance en T.S.H. 158
- l'insuffisance en gonadotrophines 167
- autres signes endocriniens 172

2) Le syndrome tumoral 174

- séméiologie visuelle 175
- séméiologie radiologique 187
- autres symptomes 199

ASPECTS ANATOMOCLINIQUES - DIAGNOSTIC

1) Modes de début 205

2) La séméiologie constituée

- la séméiologie endocrinienne 211
- la séméiologie tumorale 219
- rapports entre la séméiologie endocrinienne, la séméiologie tumorale et l'anatomie pathologique. 225

TRAITEMENT - EVOLUTION SOUS TRAITEMENT. 229

1) Le traitement anti-tumoral 230

2) Le traitement endocrinien 246

PERSPECTIVES NOSOLOGIQUES 253

CONCLUSIONS 261

BIBLIOGRAPHIE 264

TABLEAUX

1- Anatomie pathologique 132

2- Les signes d'insuffisance surrénale 157

3- Les signes d'insuffisance thyroïdienne 166

4- Les signes d'insuffisance génitale 171

5- Etude du champ visuel 180

6- Etude du champ visuel dans différentes statistiques 181

7- Mortalité en fonction des troubles visuels 186

8- Symptomes initiaux 207

9- Etiologie. Modes de début 208

10- Séméiologie endocrinienne 218

11- L'insuffisance endocrinienne dans différentes études 219

12- Séméiologie tumorale 222

13- Corrélations entre la séméiologie endocrinienne, la séméiologie tumorale et l'anatomie pathologique 228

14- Traitement et résultats 240

OBSERVATIONS

1- Personnelle (FRANCOIS)	65
2- (BIAGINI)	71
3- (JUSTIN-BESANCON, KLOTZ, GUIOT)	75
4- (GUIOT)	80
5- (LEPINTRE, KLEIN, SCHWEISGUTH)	85
6- (WISE)	89
7- (RAMOS CONTRERAS)	91
8- (LISS et JAMPEL)	94
9- (MOGENSEN)	97
10-(MOGENSEN)	98
11- (MOGENSEN)	99
12- (MOGENSEN)	100
13- (MOGENSEN)	102
14- (POUCHET, COURJON)	103
15- (COURJON)	105
16- (SIMPSON, WRIGHT)	107
17- (KEARNS)	108
18- (SCHWEISGUTH)	111
19- (TROUPP)	113
20- (TROUPP)	114
21- (HERTZ, ROSENDAL)	114
22- (CASSIDY)	253